

Aus der Kinderklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. med. F. H. Dost

**Untersuchungen über die
Verwendung von O-Blut mit AB-Substanz
bei Austauschtransfusionen wegen
Morbus haemolyticus neonatorum
und neonataler Hyperbilirubinämie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Hans-Georg Kriebel
aus Gießen

Gießen 1970
—

Aus der Kinderklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. med. F. H. Dost

**Untersuchungen über die
Verwendung von O-Blut mit AB-Substanz
bei Austauschtransfusionen wegen
Morbus haemolyticus neonatorum
und neonataler Hyperbilirubinämie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Hans-Georg Kriebel
aus Gießen

Gießen 1970

Aus der Kinderheilkunde
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. med. F. H. Löss

Untersuchungen über die
Verwendung von O-Biot mit AB-Substanz
bei Austauschtransfusionen wegen
Morbus haemolyticus neonatorum
und neonataler Hyperbilirubinämie

INAUGURAL-DISSERTATION



Dekan: Professor Dr. med. E. Habermann
Referent: Professor Dr. med. H. J. Rind
Korreferent: Professor Dr. med. R. Kepp

Vorgelegt von
Hans-Georg Kriebel
aus Gießen

Gießen 1970

Inhalt

Seite

1.	<u>Einleitung und Problemstellung</u>	1
2.	<u>Allgemeiner Teil</u>	2
2.1	Morbus haemolyticus neonatorum	2
2.2	Hyperbilirubinämie	4
2.3	Austauschtransfusion	7
2.4	Spenderblut	7
2.5	AB-Substanz	10
3.	<u>Experimenteller Teil</u>	13
3.1	Serologische Nachuntersuchungen von Kindern nach Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz	13
3.11	Fragestellung	13
3.12	Methode	13
3.13	Ergebnisse	17
3.14	Diskussion	21
3.2	Serologische Untersuchungen von O-Spender- blut vor und nach Zusatz von AB-Substanz	26
3.21	Fragestellung	26
3.22	Methode	26
3.23	Ergebnisse	29
3.24	Diskussion	32

4. Statistischer Teil

Katamnestische Untersuchungen von Kindern mit Blutaustauschtransfusionen am Kranken- gut der Universitäts-Kinderklinik Gießen	34
4.1 Fragestellung	34
4.2 Methode	35
4.3 Ergebnisse	36
4.31 Ursachen für die Austauschtransfusionen	36
4.32 Indikationsstellung zur Austauschtransfusion	39
4.33 Austauschmethode	40
4.34 Auswahl des Spenderblutes und Indikationen für den Einsatz von AB-Substanz	41
4.35 Gliederung der Vergleichskollektive	42
4.36 Letalität	45
4.37 Komplikationen	50
4.38 Häufigkeit der Austauschtransfusionen	54
4.39 Anämie nach der Austauschtransfusion	58
4.4 Diskussion	72
4.41 Allgemeine Betrachtung	72
4.42 Letalität	77
4.43 Komplikationen	80
4.44 Häufigkeit der Austauschtransfusion	85
4.45 Anämie nach der Austauschtransfusion	90
5. <u>Schlußbetrachtung</u>	95
6. <u>Zusammenfassung</u>	99
7. <u>Literaturverzeichnis</u>	102

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

In der Neugeborenenpathologie nimmt die Erkennung und Behandlung des Morbus haemolyticus neonatorum (Mhn) heute einen festen Platz ein. Die Ursache des Mhn sind immunologische Vorgänge zwischen Mutter und Kind. Das Hauptsymptom des Mhn ist die Hämolyse mit nachfolgender Hyperbilirubinämie. Diese tritt beim Neugeborenen aber auch unabhängig vom Mhn infolge unterschiedlicher Ursachen als behandlungsbedürftige Erkrankung auf.

Die Behandlung des Mhn und der Neugeborenenhyperbilirubinämie erfordert im allgemeinen eine Blutaustauschtransfusion. In speziellen Fällen wird dabei dem für die Austauschtransfusion (AT) verwendeten Spenderblut AB-Blutgruppensubstanz nach WITEBSKY zugesetzt. Einige Autoren warnen vor der Verwendung dieser Substanz, da sie für das Kind im Neugeborenenalter, aber auch im späteren Leben Gefahren bringen soll.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich daher mit der Frage, ob der Zusatz von AB-Substanz zum Spenderblut bei der Austauschtransfusion des Neugeborenen Nebenwirkungen hat, die das Kind akut oder im späteren Leben gefährden können.

2. ALLGEMEINER TEIL

2.1 Morbus haemolyticus neonatorum (Mhn)

Der Morbus haemolyticus neonatorum wurde früher als fetale Erythroblastose bezeichnet. Unter diesem heute weitgehend nicht mehr gebräuchlichen Ausdruck wurden schon vor mehr als 50 Jahren nach einem gemeinsamen Symptom drei verschiedenen schwere Verlaufsformen dieser Neugeborenenkrankung, nämlich die Anaemia neonatorum, der Icterus gravis und der Hydrops universalis congenitus, zusammengefaßt, ohne daß seinerzeit die Ätiologie bekannt war. Da das Auftreten von Erythroblasten im peripheren Blut ein unspezifisches Symptom ist, das bei verschiedenen Erkrankungen und auch bei gesunden Neugeborenen vorkommt, sollte es nicht zur Bezeichnung einer Erkrankung verwendet werden, von der wir wissen, daß sie durch eine Hämolyse entsteht, die durch Blutgruppenantikörper verursacht wird. Aus diesem Grunde wird heute zu Recht der Name Morbus haemolyticus neonatorum bevorzugt.

Erst 1940, mit der Entdeckung des Rhesusfaktors durch LANDSTEINER und WIENER, konnte durch LEVINE und seine Mitarbeiter die Pathogenese des Mhn geklärt werden. LEVINE und STETSON hatten 1939 im Serum einer Mutter, welche von einer Totgeburt entbunden worden war, ein Immunagglutinin entdeckt, dessen Entstehung sie auf ein von dem Vater auf das Kind vererbtes Antigen zurückführten. Dieses Antigen wurde von ihnen ein Jahr später als der von LANDSTEINER und WIENER entdeckte Rhesusfaktor erkannt. Daraus leiteten sie ihre Theorie über die Entstehung des Mhn ab, die auch heute noch volle Gültigkeit hat. Mit einigen späteren Ergänzungen stellt sie sich folgendermaßen dar:

In die Blutbahn einer rhesusnegativen Mutter gelangt während der Schwangerschaft, unter der Geburt oder durch eine Blut-

transfusion das Rh-positive Antigen (D). Die Mutter bildet gegen diesen ihr fremden Faktor Immunantikörper. Diese können während der bestehenden oder einer künftigen Schwangerschaft die Placentaschranke in Richtung Kind passieren und in der Blutbahn des Kindes, sofern es Rh-positiv ist, zu einer Antigen-Antikörperreaktion führen. Da sich dieser Prozeß an den Erythrozyten abspielt, kommt es zur hämolytischen Anämie. Das bei der Hämolyse entstehende Bilirubin wird intrauterin über die mütterliche Leber eliminiert. Nach der Geburt kommt es je nach dem Ausmaß der Hämolyse und der Fähigkeit der kindlichen Leber, das Bilirubin durch Glukuronierung ausscheidungsfähig zu machen, zu einer sich mehr oder weniger schnell und intensiv ausbildenden Hyperbilirubinämie. Das Bilirubin beginnt von einer bestimmten Serumkonzentration (18-20 mg%) an, die Blut-Liquor-Schranke zu passieren und für die Ganglienzellen toxisch zu werden. Es führt u.U. zu dem sog. Kernikterus (SCHMORL), der für das Kind den Tod oder einen bleibenden Cerebralschaden bedeuten kann.

Die Sensibilisierung der Mutter kann nicht nur durch den eigentlichen Rh-Faktor (D), sondern, wenn auch selten, durch fast alle Faktoren des Rh-Systems (Cc D Ee) oder anderer Systeme erfolgen, sofern sie sie selbst nicht besitzt.

Nach der Aufdeckung der Ätiologie und Pathogenes des Rh-Mhn waren dann nicht mehr viele Erkenntnisse notwendig, um das Prinzip "Immunisierung der Mutter durch das Kind —→ Übergang der von der Mutter gebildeten Antikörper auf das Kind —→ Antigen-Antikörperreaktion am Erythrozyten —→ Hämolyse" auf die ABO-ungleiche Schwangerschaft zu übertragen. LEVINE und Mitarbeiter waren 1941 die ersten, die einen solchen Vorgang nicht nur vermuteten, sondern ihn auch nachweisen konnten. Bis zur genaueren Abklärung vergingen aber noch mehrere Jahre, und auch heute sind noch nicht alle Vorgänge bei der Entstehung eines ABO-Mhn bekannt. Beim ABO-Mhn erfolgt die Sensibilisierung der Mutter

durch blutgruppenantigene Substanzen A oder B, meist werden O-Mütter betroffen, seltener A- oder B-Mütter.

Schließlich kann nach dem gleichen Prinzip ein Mhn auch außerhalb des Rh-Systems und des klassischen Blutgruppensystems entstehen, wenn vom Vater auf das Kind einer der selten sensibilisierenden Blutgruppenfaktoren vererbt wird, gegen den die Mutter, wenn er ihr fremd ist, Antikörper bilden kann.

In den Jahren der Entdeckung hielt man den ABO-Mhn im Vergleich zum Rh-Mhn zahlenmäßig für unbedeutend und schenkte ihm wegen des klinisch meist leichteren Verlaufes wenig Beachtung. In den meisten neueren Veröffentlichungen wird jedoch die Bedeutung des ABO-Mhn immer stärker hervorgehoben. Es schwanken aber auch hier noch die Angaben bei den einzelnen Autoren beträchtlich. Verglichen mit der Zeit der Aufdeckung der Pathogenese des ABO-Mhn und den ersten kasuistischen Mitteilungen über dieses Krankheitsbild, haben die Fälle von erkanntem und behandeltem ABO-Mhn relativ und absolut zugenommen. Dies ist allerdings nicht durch eine zunehmende Morbidität, sondern im wesentlichen durch eine verfeinerte Diagnostik dieser Erkrankung bedingt.

2.2 Hyperbilirubinämie

Neben dem Ikterus auf dem Boden eines Mhn gibt es auch Fälle von Neugeborenenhyperbilirubinämie, die keine immunologisch bedingte Hämolyse zur Ursache haben. Die Definition der Hyperbilirubinämie des Neugeborenen ist insofern schwierig, da es bereits physiologischerweise bei jedem Neugeborenen für einige Tage zu einem Bilirubinanstieg über den späteren

Normalwert von etwa 1 mg% Gesamtbilirubin kommt. Dieser Anstieg ist durch den vermehrten Abbau der Erythrozyten aus der Fetalzeit und das noch insuffiziente Bilirubin-glukuronierungssystem der Leber des Neugeborenen bedingt. Die physiologisch erhöhte Serumbilirubinkonzentration, für die SCHELLONG den Ausdruck "Serumbilirubinämie" vorschlägt, erreicht bei nichtsensibilisierten Kindern nach etwa 3 Tagen im Durchschnitt einen Höchstwert von 6,6 mg%, wobei für die oberste Normalgrenze von ihm ein Wert von 14 mg% etwa nach 5 1/2 Tagen ermittelt wurde. Steigt zu irgend einem Zeitpunkt das Bilirubin über den Wert von 14 mg%, so spricht SCHELLONG von einer "Hyperbilirubinämie" des Neugeborenen.

Allgemein wird in den ersten fünf Lebenstagen eine Serumbilirubinkonzentration von 18-20 mg% (SCHELLONG; STUR) als Grenze angesehen, jenseits derer mit einer Ganglienzellschädigung und schließlich einem Kernikterus gerechnet werden kann und bei der spätestens die Austauschtransfusion erfolgen muß. MOLLISON und CUTBUSH waren die ersten, die auf den Zusammenhang Hyperbilirubinämie - Kernikterus hingewiesen hatten.

Es gibt aber einige Argumente, die für eine frühzeitigere Austauschtransfusion sprechen, noch ehe der Bilirubinwert von 18-20 mg% erreicht ist. Einmal kennt man die individuelle Empfindlichkeit der Ganglienzellen gegen Bilirubin nicht, die im Einzelfall schon bei einem niedrigeren Wert als bei 18-20 mg% liegen mag. Daneben hat man bei frühzeitiger Indikationsstellung zur Austauschtransfusion noch genügend Zeit, das entsprechende AT-Spenderblut zu beschaffen und die Kreuzprobe vorzunehmen, eine Zeit, in der das Bilirubin weiter ansteigt und bei späterer Indikationsstellung die 20 mg%-Grenze häufig übersteigen würde.

Andererseits gilt für die Hyperbilirubinämie beim Mhn, daß die Immunantikörper, die die Hyperbilirubinämie auslösen, gleichzeitig eine Anämie hervorrufen und daneben auch das

Leberparenchym schädigen (DOST u. RIND; GMYREK, WOHLGE-MUTH u. WEILAND). Durch frühzeitige Austauschtransfusion aber werden diese Antikörper entfernt und eine schon bestehende Anämie behoben.

Für die immunologisch bedingte Hyperbilirubinämie wurden empirisch Diagramme ermittelt (ALLEN u. DIAMOND; POLÁČEK), an Hand derer sich die Geschwindigkeit und Höhe eines zu erwartenden Bilirubinanstiegs annähernd voraussagen lassen. Findet man bei einem Neugeborenen innerhalb der ersten Lebenswoche einen erhöhten Bilirubinwert und setzt ihn in Beziehung zum Lebensalter (in Stunden), dann geben diese Diagramme Auskunft darüber, ob eine Austauschtransfusion nötig oder unnötig ist, oder ob man den gefundenen Bilirubinwert im Grenzbereich zwischen diesen beiden Möglichkeiten weiter kontrollieren muß.

In den meisten Kliniken werden diese Diagramme auch für die nicht immunologisch bedingte Hyperbilirubinämie der Frühgeborenen und der reifen Neugeborenen angewandt. Bei den Frühgeborenen kann man wegen ihrer Unreife eine ganz besondere Insuffizienz der Bilirubinglukuronierung annehmen, so daß sich aus metabolischen Gründen eine Hyperbilirubinämie entwickeln kann. Bei Reifgeborenen mit einer Hyperbilirubinämie, bei denen diese besondere metabolische Komponente ausscheidet, läßt sich deren Ursache weniger leicht erklären. Hier werden vor allem als Ursache der Hyperbilirubinämie hypoxämische Leberzellschädigungen infolge prä- oder postnataler Asphyxie, Aspiration, Atelektasen o.ä. angenommen.

Für die Hyperbilirubinämie der Frühgeborenen wird von der Mehrzahl aller Kliniken (STUR) der kritische Bilirubinspiegel, jenseits dessen eine Austauschtransfusion in jedem Fall erfolgen muß, mit 18 mg%, für die der Reifgeborenen mit 20 mg% angegeben.

2.3 Austauschtransfusion

Die Austauschtransfusion wurde 1946 von WALLERSTEIN sowie von WIEBER und WEXLER in die Behandlung der Neugeborenenerythroblastose eingeführt und dürfte auch heute noch als Methode der Wahl bei der Behandlung des Mhn und der Neugeborenenhyperbilirubinämie anzusehen sein. Sinn der Austauschtransfusion ist es, den Kernikterus zu vermeiden, indem mit dem Blutaustausch Bilirubin, mütterliche Antikörper und mit diesen Antikörpern besetzte kindliche Erythrozyten aus der Blutbahn des Kindes entfernt und durch ein bilirubinarmes, antikörperfreies Erwachsenenserum und nicht-hämolysierbare Erythrozyten ersetzt werden. Da der Albumingehalt des Austauschtransfusionsblutes höher als der des Neugeborenenblutes ist, kann zusätzlich ein größerer Anteil des Bilirubins durch Albumin gebunden und damit unschädlich gemacht werden. Alle anderen Therapieversuche haben bisher, wenn überhaupt, nur einen unterstützenden Effekt bei der Vermeidung eines Kernikterus, können die Austauschtransfusion jedoch nicht ersetzen.

Unter den technischen Methoden, die Austauschtransfusion durchzuführen, dürfte die Nabelvenenmethode nach DIAMOND die einfachste und gebräuchlichste sein. Dabei erfolgen Blutentnahme und Blutzufuhr im Austausch über einen durch die Nabelvene vorgeschobenen Katheter.

2.4 Spenderblut

Für die Auswahl des geeigneten Spenderblutes gelten drei Prinzipien:

1. Das Spenderblut soll nicht das Blutgruppenantigen enthalten, welches bei der Mutter die Antikörperbildung ausgelöst hat.

2. Das Spenderblut soll frei von Antikörpern (Agglutininen, Hämolytinen) sein, die gegen die kindlichen Erythrozyten gerichtet sind.
3. Die Spenderbluterythrozyten sollen keine Gruppen- oder Faktoreigenschaften besitzen, die bei dem Kind eine Antikörperbildung auslösen könnten.

Bei den Austauschtransfusionen wegen eines Rh-Mhn oder eines Mhn infolge selten immunisierender Blutgruppenfaktoren lassen sich diese Forderungen ohne Schwierigkeiten erfüllen: Das Kind erhält gruppengleiches Blut, welches den die Sensibilisierung auslösenden Faktor nicht enthält.

Beim ABO-Mhn - in der überwiegenden Zahl der Fälle hat die Mutter die Blutgruppe O, das Kind die Blutgruppe A₁ - ergibt sich jedoch folgendes Problem:

Gruppengleiches Spenderblut läßt sich nicht verwenden, da die im kindlichen Serum verbleibenden mütterlichen Antikörper die A- oder B-Spendererythrozyten genau wie die kindlichen roten Blutzellen hämolysieren würden - die Spendererythrozyten evtl. noch umfangreicher, da die A- und B-Rezeptoreigenschaften der Erwachsenenerythrozyten stärker ausgeprägt sind als die der kindlichen roten Blutzellen. Andererseits ist O-Blut schlechthin nicht verwendbar, da die im O-Serum vorhandenen Isoantikörper die im kindlichen Kreislauf zurückbleibenden oder vom Knochenmark neugebildeten A- oder B-Empfängererythrozyten zur Hämolyse bringen würden.

Unter serologischen Gesichtspunkten optimal wäre demnach ein Spenderblut bestehend aus Erythrozyten ohne Antigen und einem Plasma ohne Antikörper, d.h. ein Blut von O-Erythrozyten und AB-Plasma. So wird auch in den meisten älteren und manchen jüngeren Veröffentlichungen die Verwendung einer Aufschwemmung gewaschener O-Erythrozyten in AB-Plasma als Methode der Wahl angegeben.

Des weiteren wird beim Mhn Anti A_1 als Spenderblut A_2 -Blut verwendet, da in dem überwiegenden Anteil von ABO-Mhn die mütterlichen Antikörper gegen das kindliche A_1 gerichtet sind. Bei dieser Methode werden aber seltenere Sensibilisierungen gegen A_2 und B nicht erfaßt. In jüngerer Zeit setzt sich ein weiteres Verfahren durch, nämlich lysinfreies und agglutininfreies oder -armes O-Blut zu gebrauchen. Für ein O-Rh-negatives (cde/cde) Spenderblut, das lysin- und immunantikörperfrei ist, und dessen Isoagglutinintiter Anti-A und Anti-B nicht höher als 1:8 bzw. 1:16 sind, wird die Bezeichnung $O_u = O$ universale verwendet. Nur dieses Blut darf bei Transfusionen auch an Patienten der Blutgruppe A oder B übertragen werden. Auf dem gleichen Prinzip beruht die Methode, lysinfreies O-Blut zu verwenden, dessen höhere Isoantikörpertiter durch Neutralisation mit AB-Blutgruppensubstanz auf die erforderlichen niedrigen Werte gesenkt werden.

Für die Austauschtransfusion wegen einer Hyperbilirubinämie nicht immunologischer Genese wird man in der Regel ein der kindlichen Blutgruppe und dem Rh-Faktor entsprechendes Spenderblut verwenden. Besteht allerdings der Verdacht, daß doch eine Sensibilisierung die Ursache der Hyperbilirubinämie sein könnte, ohne daß man eine solche nachweisen kann, verfährt man bei einer gegebenen Konstellation im Rh-System wie beim Rh-Mhn und bei einer Konstellation im ABO-System wie beim ABO-Mhn (LÜDERS).

Hat man das geeignete Spenderblut gewählt, so wird es in einer sog. "Kreuzprobe" auf seine Verträglichkeit untersucht. Dabei werden im sog. "Major-Test" die Spendererythrozyten gegen das Empfängerserum und, sofern möglich, auch gegen das mütterliche Serum, das die eventuell vorhandenen Antikörper in größerer Konzentration enthält, auf Agglutination oder Hämolyse überprüft. Sofern frisch entnommenes Blut zur Austauschtransfusion verwendet wird, ist

entweder ein Antikörpersuchtest im Spenderserum notwendig, oder es müssen im sog. "Minor-Test" die Empfängererythrozyten mit dem Spenderserum auf eine mögliche Unverträglichkeit überprüft werden. Wird beim Konservenblut in der Blutbank kein Antikörpersuchtest durchgeführt, so ist ein derartiges Vorgehen ebenfalls unerlässlich.

2.5 Die AB-Substanz

Bis zum Jahre 1940 galt O-Blut allgemein als ein Universalspenderblut, da man die in seinem Serum enthaltenen Isoagglutinine wegen des Verdünnungsfaktors bei der Transfusion für ungefährlich hielt. Erst mit der Entdeckung des Rh-Faktors und der dadurch bedingten Aufklärung vieler Transfusionszwischenfälle erkannte man, daß auch O-Spenderblut mit hohen Titern der Isoagglutinine Anti-A und Anti-B bei Übertragungen auf A- oder B-Empfänger zu Unverträglichkeitsreaktionen führen kann. Es wurde deshalb von nun an an ein O Rh-negatives Blut die Forderung gestellt, daß sein Anti-A-Titer nicht höher als 1:8 und sein Anti-B-Titer nicht höher als 1:16 sein dürfe, wenn es als Universalspenderblut gelten sollte.

1941 entwickelten WITEBSKY und Mitarbeiter aus der Magenschleimhaut von Pferden und Schweinen die AB-Substanz, mit deren Hilfe es gelang, die Isoagglutinine des O-Blutes ganz oder teilweise zu neutralisieren und dadurch auch aus höher-titrigen Spendern Universalspender zu machen.

Die Antikörperneutralisation durch die nach WITEBSKY benannte Substanz beschränkt sich aber nur auf die bei fast jedem O-Individuum vorkommenden Isoagglutinine und nicht auf die selteneren Lysine und Immunoagglutinine, denen man heute die entscheidendere Bedeutung beim Zustandekommen von Störungen bei der ABO-ungleichen Transfusion beimißt.

Biochemisch handelt es sich bei der AB-Substanz um ein Glycoproteid (auch Mucopolysaccharid oder Mucoid) und immunchemisch somit um ein Antigen, wobei der Zuckeranteil des Moleküls die determinante, d.h. die blutgruppenspezifische Aktivität besitzt (PROKOP und UHLENBRUCK).

Neben den neutralisierenden Eigenschaften machten sich WITEBSKY und nach ihm auch andere Autoren diesen Antigencharakter der AB-Substanz zunutze, indem sie durch mehrfache intravenöse oder subkutane Injektionen von AB-Substanz oder eines seiner beiden isolierten Einzelbestandteile bei freiwilligen Versuchspersonen hohe Titer von Iso- und Immunagglutininen Anti-A und (oder) Anti-B erzielten. Die Seren dieser Versuchspersonen konnten dann als hochavide humane Testseren verwendet werden.

Bei ähnlichen Versuchen beobachtete HALLE (zit. nach HÄSIG u. Mitarb.), daß Personen mit einer Anamnese allergischer Erkrankungen nach Injektionen von AB-Substanz hin und wieder hyperergische Reaktionen in Form von Asthmaanfällen oder urtikariellen Exanthenen zeigten.

Trotz dieser kurz ausgezeigten Nebenwirkungen hat der Zusatz von AB-Substanz zu O-Blut (vor allem in den USA) grosse Verbreitung gefunden, u.a. auch bei der Austauschtransfusion des Neugeborenen. Wie STUR 1963 in einer internationalen Rundfrage über Indikation und Technik der Austauschtransfusion feststellen konnte, verwendeten von 169 Kliniken 80% (136) für die Austauschtransfusion beim ABO-Mhn O-Spenderblut, von denen wiederum mehr als ein Drittel (49) diesem O-Blut AB-Substanz zusetzten.

Auch in der Gießener Universitäts-Kinderklinik ist seit 1962 bei entsprechenden Indikationen O-Blut mit AB-Substanz im Einsatz.

Da in jüngerer Zeit wegen des Antigencharakters der Substanz und der fehlenden Neutralisation von Lysinen und Immunagglutininen vielfache Bedenken gegen die Verwendung

der AB-Substanz erhoben wurden, wurde in experimentellen und statistischen Untersuchungen am Material der Gießener Universitäts-Kinderklinik überprüft, inwieweit diese Einwände ihre Berechtigung haben und ob die Verwendung von AB-Substanz bei der Austauschtransfusion des Neugeborenen klinisch vertretbar ist.

3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Serologische Nachuntersuchungen von Kindern nach Austauschtransfusion mit O-Blut und AB-Substanz

3.11 Fragestellung

Da bei Erwachsenen nach intravenöser Gabe von AB-Substanz Immunantikörper entstehen können, wurde für die folgenden experimentellen Untersuchungen die Frage gestellt, ob auch bei Kindern, die als Neugeborene bei einer notwendigen Austauschtransfusion O-Blut und AB-Substanz erhalten hatten, nach einer angemessenen Frist Immunantikörper nachweisbar sind, deren Entstehung auf die Gabe von AB-Substanz zurückgeführt werden muß.

3.12 Methode

Bei 40 Kindern, die in den Jahren 1962-64 wegen eines ABO-Mhn oder einer nicht serologisch bedingten Hyperbilirubinämie eine Austauschtransfusion mit O-Blut und AB-Substanz erhalten hatten, wurden serologische Nachuntersuchungen vorgenommen und die erhobenen Befunde mit den Ergebnissen gleicher Untersuchungen bei 10 Kindern verglichen, deren Austauschtransfusionen in den Jahren 1960-62 wegen eines ABO-Mhn mit einem Spenderblut ohne Zusatz von AB-Substanz durchgeführt worden waren. Den 50 Kindern, die sich bei den Untersuchungen in einem Alter zwischen 1 und $3\frac{1}{2}$ Jahren befanden, wurde Venenblut entnommen, das mit üblichen serologischen Testmethoden auf erythrozytengebundene oder frei im Serum vorhandene Antikörper untersucht wurde.

Zum Nachweis irregulärer an Erythrozyten gebundener oder frei im Serum vorhandener Antikörper wurden folgende Tests angewandt:

Direkter Coombstest

Objektträgertest im Albumin-Milieu

Röhrchentest im salinen und im Albumin-Milieu

Die Untersuchung auf inkomplette Antikörper, vom Typ Immun-Anti-A und Immun-Anti-B wurde mit dem N e u t r a - l i s a t i o n s t e s t durchgeführt.

Benötigtes Material:

Vollblut des Kindes mit Anti-Coagulant (Fa. Dade Reagents) versetzt

Serum des Kindes

Testvollblut (O D und O cde/cde)

5%ige frischhergestellte Testerythrozyten-Suspension
(O D, O cde/cde, A₁ cde/cde, B cde/cde)

Coombs-Serum

50%iges Rinderalbumin

NeutrAB (Fa. Dade Reagents)

physiologische NaCl-Lösung

Objektträger, Zentrifugenröhrchen, Pipetten, Holzstäbchen, Wasserbad von 37°C, Zentrifuge, Stoppuhr, Rhesusschaukel¹⁾

Beschreibung der Tests:

Direkter Coombstest

10 Tropfen des kindlichen Venenblutes werden viermal mit der 10-fachen Menge physiologischer NaCl-Lösung gewaschen.

¹⁾ Die Rhesusschaukel ist ein Gerät, bei dem eine Glühbirne, abgedeckt durch zwei Glasscheiben, die obere Glasscheibe auf einer Temperatur zwischen 45°-50°C hält. Auf die Rhesusschaukel werden die Objektträger aufgelegt und während der Erwärmung wird das Testgemisch innerhalb von 2 Minuten unter schaukelnden Bewegungen auf Agglutination überprüft.

Nach dem Waschprozeß wird davon eine 5%ige Suspension der Erythrozyten in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt.

1 Tropfen dieser Suspension und 1 Tropfen Coombsserum (Anti-Human-Globulin-Serum) werden in einem Röhrchen 2 Min. bei 1000 U. zentrifugiert und danach auf Agglutination geprüft.

Objektträgertest im salinen Milieu

1 Tropfen Serum der Kinder und 2 Tropfen Testvollblut (zunächst O D, dann O cde/cde) werden auf einen Objektträger gebracht und mit einem Holzstäbchen vermischt.

Dann werden diese Objektträger 2 Minuten auf der Rhesusschaukel langsam hin und her bewegt und das Serum-Blut-Gemisch auf Agglutination untersucht.

Objektträgertest im Albumin-Milieu

2 Tropfen Serum des Kindes werden mit 4 Tropfen 30%igem Albumin versetzt.

1 Tropfen dieser Mischung wird mit 2 Tropfen Testvollblut (zunächst O D, dann O cde/cde) auf einen Objektträger gebracht, gemischt und dann auf der Rhesusschaukel wie oben auf Agglutination geprüft.

Röhrchentest im salinen Milieu

2 Tropfen des kindlichen Serums und 1 Tropfen einer 2%igen Testerythrozyten-Suspension (O D, O cde/cde) werden in ein Zentrifugen-Röhrchen gebracht und gemischt.

Die Mischung wird 30 Min. bei 37°C im Wasserbad inkubiert und anschließend 2 Min. bei 1000 U/min zentrifugiert.

Danach wird das Serum unter vorsichtigem Aufschütteln über einer indirekten Lichtquelle (Rhesusschaukel) auf Agglutination geprüft.

Röhrchentest im Albumin-Milieu

2 Tropfen kindlichen Serums, 2 Tropfen kindlicher Testerythrozyten-Suspension (erst O D, dann O cde/cde) und 3 Tropfen 30%igen Albumins werden in ein Zentrifugenröhrchen gebracht, gemischt und 30 Min. bei 37°C im Wasserbad inkubiert.

Danach wird dieses Gemisch 2 Min. bei 1000 U/min zentrifugiert und das Sediment unter vorsichtigem Aufschütteln über einer indirekten Lichtquelle auf Agglutination geprüft.

Neutralisations-Test

Das Prinzip des Neutralisations-Testes ist es, vor der Suche nach inkompletten Immunantikörpern (Immun-Anti-A oder Immun-Anti-B) die im zu untersuchenden Blut vorhandenen kompletten Isoagglutinine (Iso-Anti-A oder Iso-Anti-B) durch Zusatz von wasserlöslicher AB-Substanz (NeutrAB) zu neutralisieren. Diese zur Diagnostik gebrauchte AB-Substanz ist nicht identisch mit der AB-Substanz, die den O-Blut-Konserven aus prophylaktischen Gründen zugesetzt wird und die Gegenstand vorliegender Arbeit ist.

Durchführung des Tests:

1 ml des kindlichen Serums wird mit 0,2 ml NeutrAB versetzt.

Nachdem Serum und NeutrAB 5 Min. aufeinander eingewirkt haben, werden von der Mischung Verdünnungsreihen mit physiologischer NaCl-Lösung von 1:10, 1:20 und 1:100 hergestellt.

Dann werden Röhrchen mit je 1 Tropfen der unverdünnten Serum-NeutrAB-Mischung bzw. deren NaCl-Verdünnungen von 1:10, 1:20 und 1:100 mit je 1 Tropfen einer frisch hergestellten 2%igen Testerythrozyten-Suspension (zunächst A₁ cde/cde, dann B cde/cde) beschickt. Bei den Kindern mit der Blutgruppe A gilt die Reihe mit A cde/cde-Erythrozyten, bei den Kindern mit der Blutgruppe B die Reihe mit den B cde/cde-Erythrozyten als negative Kontrolle.

Dann werden die Röhrchen 2 Min. bei 1000 U/min zentrifugiert und das Sediment auf Agglutination geprüft.

Falls hier bereits eine Agglutination nachweisbar ist, muß der Ansatz wegen unzureichender Neutralisation der Isoantikörper noch einmal von vorn mit der doppelten Menge NeutrAB begonnen werden.

Anderenfalls werden die Röhrchen nun 30 Min. bei 37°C im Wasserbad inkubiert und danach die Erythrozyten dreimal mit physiologischer NaCl-Lösung gewaschen.

Nach dem 3. Waschvorgang wird die über dem Sediment stehende NaCl-Lösung abgeschüttet und das Sediment mit 1 Tropfen Coombsserum versetzt, gemischt und 2 Min. bei 1000 U/min zentrifugiert.

Danach wird über einer Lichtquelle auf Agglutination geprüft.

Als positives Ergebnis (Nachweis von Immun-Antikörpern) gelten Agglutinationen in den Röhrchen mit den Verdünnungen 1:10 oder mehr.

3.13 Ergebnisse

Von 1960-62, vor dem Einsatz von O-Blut und AB-Substanz, waren in Gießen bei 16 Kindern wegen eines nachgewiesenen ABO-Mhn Austauschtransfusionen vorgenommen worden. Alle 16 Kinder wurden 1963 schriftlich zu einer Nachuntersuchung einbestellt. Zu dieser Untersuchung sind 10 Kinder erschienen, die als Vergleichskollektiv für die 40 nachuntersuchten Kinder dienten, die in den Jahren 1962-64 bei Austauschtransfusionen O-Blut und AB-Substanz erhalten hatten.

Wegen eines A_1 -Mhn hatten 4 Kinder als Austauschtransfusionsblut in AB-Plasma aufgeschwemmte O-Erythrozyten erhalten, bei 5 Kindern war wegen eines A_1 -Mhn bei der Austauschtransfusion A_2 -Blut verwendet worden und bei einem Kind kam wegen eines A_2 -Mhn A_1 -Blut zum Einsatz.

Bei 40 nachuntersuchten Kindern, die bei der Austauschtransfusion O-Blut mit AB-Substanz erhalten hatten, waren diese Austauschtransfusionen wegen folgender Ursachen vorgenommen worden:

A_1 -Mhn (26 Fälle), B-Mhn (6 Fälle), Doppelsensibilisierung gegen A_1 und C (1 Fall), unklare Hyperbilirubinämie (5 Fälle) und metabolische Hyperbilirubinämie (2 Fälle).

Eine Übersicht über Austauschtransfusions-Ursachen und das verwendete Spenderblut bei den 50 Kindern gibt die Tabelle 1.

AT-Ursache	O-Blut und AB-Substanz	Spenderblut ohne AB-Substanz		
		O-Ery in AB-Plasma	A_2 -Blut	A_1 -Blut
Mhn-Anti- A_1	26	4	5	/
Mhn-Anti- A_2	/	/	/	1
Mhn-Anti-B	6	/	/	/
Mhn-Anti- A_1 und Anti C	1	/	/	/
Unklare HBÄ ^{*)}	5	/	/	/
Metabol.HBÄ	2	/	/	/
zusammen	40	10		

Tab. 1: Ursachen für die Austauschtransfusion und Art des verwendeten Spenderblutes bei den 50 nachuntersuchten Kindern

^{*)} HBÄ = Hyperbilirubinämie

Bei 49 der 50 Kinder war nur jeweils eine Austauschtransfusion vorgenommen worden, bei einem Kind mit einem Mhn-Anti-B waren zwei Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz notwendig gewesen.

Das Alter der Kinder bei der Nachuntersuchung lag bei der überwiegenden Mehrzahl zwischen 1 und 2 Jahren, das jüngste Kind war 12 Monate, das älteste 3 3/4 Jahre alt.

Die Untersuchung auf unspezifische Antikörper und Agglutinine Anti-A und Anti-B vom Immuntyp zeigten folgende Ergebnisse:

Der Direkte Coombstest war bei allen 50 Kindern eindeutig negativ.

Die Objektträgertests und Röhrchentests (in allen Variationen) mit und ohne Albuminzusatz gegen O-Rh-positives und O-Rh-negatives Blut ergaben bei 40 Kindern negative Befunde, bei 10 Kindern fanden sich Ergebnisse, die wegen einer für das Auge gerade noch erkennbaren schwachen Agglutination nicht als negativ, aber auch nicht als eindeutig positiv bewertet werden konnten. Zwei dieser Kinder hatten bei der Austauschtransfusion keine, acht Kinder hatten AB-Substanz erhalten. Diese Zahlen entsprechen in beiden Vergleichskollektiven jeweils einem Anteil von 20%.

Das Ergebnis der Neutralisationstests zum Nachweis von Immun-Anti-A und Immun-Anti-B war wiederum bei allen 50 Kindern eindeutig negativ.

Eine Übersicht über die Ergebnisse aller Tests zeigt die Tabelle 2.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß bei keinem der 50 nachuntersuchten Kinder irreguläre unspezifische Antikörper oder Antikörper vom Immuntyp Anti-A oder Anti-B gefunden werden konnten.

Test	Testergebnis von 10 Kindern nach AT ohne AB-Substanz				Testergebnis von 40 Kindern nach AT mit AB-Substanz			
	Ø	(+)	+		Ø	(+)	+	
Direkter Coombs-Test	10	/	/		40	/	/	
Objekt-träger-Test	mit OD-Blut	8	2	/	34	6	/	
	mit Os-Blut	9	1	/	37	3	/	
	mit Albumin und OD-Blut	9	1	/	40	/	/	
	mit Albumin und Os-Blut	9	1	/	40	/	/	
Röhrchen-Test	mit OD-Ery	9	1	/	38	2	/	
	mit Os-Ery	9	1	/	40	/	/	
	mit Albumin und OD-Ery	9	1	/	40	/	/	
	mit Albumin und Os-Ery	9	1	/	40	/	/	
Neutralisations-Test	mit Ag-Ery	10	/	/	40	/	/	
	mit Bg-Ery	10	/	/	40	/	/	

Tabelle 2: Zusammenstellung der Testergebnisse von serologischen Nachuntersuchungen von 10 Kindern, die als Neugeborene bei Austauschtransfusionen ein spenderblut ohne AB-Substanz erhalten hatten, und von 40 Kindern, bei denen zur Austauschtransfusion O-Blut mit AB-Substanz verwendet worden war.

5.14 Diskussion

Die Bildung von Immun-Anti-A und Immun-Anti-B-Antikörpern erfolgt nach H. SSIG und Mitarbeitern:

1. Im Anschluß an Isoimmunisierungen als Folge von gruppen-unverträglichen Bluttransfusionen und Schwangerschaften, von Mischplasmatransfusionen und von Injektionen von Gruppensubstanzen menschlicher Herkunft.

2. Im Anschluß an Heteroimmunisierungen als Folge von Injektionen von Medikamenten, die AB-Substanzen tierischer Herkunft enthalten. Bei diesen Medikamenten handelt es sich in erster Linie um Impfstoffe, Pferdeseren und tierische Magenschleimhautextrakte.

Auf Grund dieser Kenntnisse wurden und werden von verschiedenen Autoren Einwände gegen die Verwendung der AB-Substanz bei der Austauschtransfusion des Neugeborenen erhoben (EHRlich und JUKK; FISCHER; GIERBECK u.a.). Neben der Bildung von Immun-Anti-A und Immun-Anti-B auf Gabe von AB-Substanz, die bei späteren Impfungen der Kinder mit AB-Substanz-haltigen Impfstoffen zu hyperergischen Reaktionen führen könnten, befürchten diese Autoren auch eine allgemeine Sensibilisierung gegen tierisches Eiweiß, d.h. gegen solches von Pferden und Schweinen, aus deren Magenmucin die verwendete AB-Substanz hergestellt wurde. Diese Sensibilisierungen, so glauben die Autoren, könnten bei späteren passiven Impfungen z.B. mit Pferdeseren zu anaphylaktischen Reaktionen führen.

Die Frage der Sensibilisierung gegen tierisches Eiweiß konnte nicht untersucht werden; es liegen meines Wissens bisher auch keine Untersuchungen zu diesem Problem vor. Vielmehr handelt es sich bei diesen Einwänden offenbar nur um theoretische Überlegungen, die meines Erachtens insofern

ihrer Grundlage entbehren, da die im Handel erhältliche AB-Substanz der Fa. MERCK, SHARP und DOHME (Firmenprospekt) nach Angaben des Herstellers im Tierversuch keine anaphylaktischen Reaktionen hervorruft. Diese Untersuchungen auf Anaphylaxie, welche von den National Institutes of Health vorgeschrieben sind, gehen nach KABAT so vor sich, daß Meerschweinchen eine Transfusionseinheit (10 ml) der AB-Substanz intraperitoneal injiziert wird und diese Tiere nach drei Wochen keine anaphylaktischen Reaktionen zeigen dürfen, wenn ihnen 1/50 einer Transfusionseinheit intravenös injiziert wird. Unter diesen Bedingungen scheint es schwer vorstellbar, daß die Substanzen fremdeiweißhaltig sind.

Übrigens behaupten auch HASSIG und Mitarbeiter sowie SCHWENZER, die AB-Substanz der oben angegebenen Firma sei eiweißfrei und es sei infolgedessen nicht mit Sensibilisierungen zu rechnen.

Nun zur Frage der Bildung von Immun-Anti-A und Immun-Anti-B: Entgegen früheren Anschauungen muß es heute als gesichert gelten, daß Neugeborene prinzipiell in der Lage sind, auf Antigenzufuhr mit Antikörperbildung zu antworten (OEHME; SCHNEETWEISS). Zwar besitzt das Neugeborene bei der Geburt noch keine meßbaren körpereigenen Immunglobuline (Ig), doch werden bereits in den ersten Lebenstagen eigene Immunglobuline vom Typ IgM und IgA nachweisbar (HITZIG), denen im Laufe der dritten und vierten Lebenswoche die körpereigenen Ig G folgen (de MURALT).

Zu der zuerst gebildeten IgM-Fraktion (früher 19 S, γ_2 M) gehören nach PROKOP und UHLWENBRUCK unter anderem die großmolekularen, natürlichen, kompletten Isoantikörper Anti-A und Anti-B und zur später auftretenden Ig G-Fraktion (früher 7 S) die kleinemolekularen, (in)kompletten Immunantikörper Anti-A und Anti-B.

Es schien deshalb notwendig, die Frage einer Heteroimmuni-

sierung der Kinder, die als Neugeborene AB-Substanz erhalten hatten, zu untersuchen. Die klinische Bedeutung solcher Immunisierungen erstreckt sich nach HÄSSIG und Mitarbeiter 1. auf das Problem des Mhn infolge ABO-Unverträglichkeit und 2. auf die durch "gefährliche O-Spender" ausgelösten Transfusionsreaktionen und 3., wie in Anlehnung an die Autoren, die sich gegen die AB-Substanz bei der Austauschtransfusion aussprechen, hinzugefügt werden kann, auf das Problem späterer Gaben von AB-Substanz-haltigen Impfstoffen.

Da es sich bei den Kindern, die als Neugeborene zur Austauschtransfusion O-Blut mit AB-Substanz erhalten hatten, indikationsbedingt ausschließlich um solche handelte, die nicht der Blutgruppe O angehörten, entfällt das Problem Nr. 2.

Aus dem gleichen Grunde fällt auch die Frage, ob möglicherweise mit den weiblichen Neugeborenen spätere Mütter sensibilisiert worden sein könnten, nicht sehr ins Gewicht. Es hatte sich nämlich schon bald nach der Aufklärung des ABO-Mhn gezeigt, daß die Mütter der Kinder mit einem ABO-Mhn beinahe ausschließlich der Blutgruppe O angehörten; dieser Anteil wird zwischen 95-98% angegeben. Im Rahmen der eigenen Untersuchungen wurden bei 122 Fällen von ABO-Mhn 118 (98%) Konstellationen beobachtet, bei denen die Mutter die Blutgruppe O hatte. Daß durch mögliche AB-Substanz-Sensibilisierung in Zukunft der bisherige Anteil von 2-5% A- und B-Müttern unter den Fällen von Mhn aus ABO-ungleichen Schwangerschaften zunehmen wird, ist unwahrscheinlich, wenn man bedenkt, daß durch die sehr viel breiter gestreuten und schon seit Jahrzehnten durchgeführten Impfungen von Kindern mit Toxoiden, die gerade früher häufig AB-Substanz enthielten, keine derartigen Veränderungen beobachtet werden konnten.

Es bleibt schließlich noch die Frage, ob eine Sensibilisierung gegen AB-Substanz stattgefunden hat, die bei Impfungen mit AB-Substanz-haltigen Toxoiden zu lokalen oder allgemeinen hyperergischen Reaktionen führen kann.

Zum Nachweis von Immun-Anti-A und Anti-B wurde der Indirekte Coombstest nach partieller Neutralisation der kompletten Agglutinine mit NeutrAB (Neutralisations-Test) gewählt, der Test, der auch von HÄSSIG und Mitarbeitern in ihrer Arbeit über die Heberoimmunisierung verwendet wurde. Daneben wurden übliche Tests zur Aufdeckung kompletter oder inkompletter Antikörper vom Typ der Rhesusantikörper oder solcher unspezifischen Charakters durchgeführt. Mit diesen Tests konnten in beiden Vergleichsgruppen bei keinem Kind Immunantikörper gefunden werden, insbesondere bei den 44 A-Kindern kein Immun-Anti-B und bei den 6 B-Kindern kein Immun-Anti-A. Daraus kann geschlossen werden, daß es zu der von manchen Autoren befürchteten Bildung von Immun-Anti-A und Immun-Anti-B nicht gekommen ist. Es bleibt somit die Frage, warum die bei Erwachsenen beobachtete Immunantwort auf das Antigen "AB-Substanz" bei den Kindern nicht erfolgte. Hierzu sollen nur einige Gedanken geäußert werden, die möglicherweise als Gründe für die ausgebliebene spezifische Immunantwort in Frage kommen können:

Einmal wurde den Neugeborenen keine reine AB-Substanz zugeführt, sondern AB-Substanz, die dem O-Spenderblut zur Neutralisation der Isoantikörper zugesetzt worden war, d.h. umgekehrt, auch die AB-Substanz wurde durch die Isoantikörper ganz oder teilweise neutralisiert.

Weiterhin muß die Immunitätslage des Neugeborenen anders angesehen werden als die des älteren Kindes oder die des Erwachsenen. Dabei können einmal die bei Neugeborenen zuerst und auch ohne Stimulation durch AB-Substanz gebildeten natürlichen Isoagglutinine Anti-A oder Anti-B die noch im Überschuß vorhandene AB-Substanz neutralisiert und dem Organismus als Antwort ausgereicht haben, zum anderen kann die zugeführte AB-Substanz schon vor Einsetzen der Immunglobulin-G-Produktion in der 3.-4. Lebenswoche abgebaut worden sein, so daß kein Antigen mehr vorhanden war, um eine Bildung von Immun-Anti-A oder Immun-Anti-B auszulösen.

Ferner mag von Bedeutung sein, daß Individuen der Blutgruppe O auf eine Stimulation mit Blutgruppensubstanzen hin vorwiegend 7-S-Antikörper bilden (also Ig G), Menschen der Blutgruppe A und B dagegen 19-S-Antikörper (also Ig M), eine Reaktion, die RAWSON und ABELSON beobachten konnten (zit. nach PROKOP und UHLENBRUCK).

Schließlich schreibt der Hersteller der von uns verwendeten AB-Substanz (Fa. MERCK, SHARP und DOHME), daß die blutgruppenspezifische Substanz nicht zur Herstellung hochtitriger Seren zu gebrauchen sei; das kann in dem Sinne gedeutet werden, daß diese AB-Substanz immunologisch weniger als Antigen sondern eher als Hapten (Halbantigen) wirksam ist. Ein Hapten ist ein Stoff, der zwar eine Spezifität besitzt, nämlich die, einen spezifischen Antikörper zu neutralisieren, aber nur geringe Antigenität, d.h. eine spezifische Antikörperbildung auszulösen (BOORMAN und DODD).

Zum Schluß sei noch folgendes erwähnt: Die Eltern der 40 nachuntersuchten Kinder, die bei der Austauschtransfusion O-Blut mit AB-Substanz erhalten hatten, waren bei den Nachuntersuchungen daraufhin befragt worden, ob und welche Art von Schutzimpfungen in der Zwischenzeit bei den Kindern vorgenommen und ob dabei lokale oder Allgemein-Reaktionen beobachtet worden waren (z.B. Schwellungen oder Nekrosen an der Impfstelle, urtikarielle Exantheme, Schockzustände o.ä.). Von der überwiegenden Zahl der Eltern waren dabei entweder gar keine, nur ungenaue und unzuverlässige Aussagen zu erhalten, oder bei den Kindern waren in der Zwischenzeit ausser der gesetzlichen Pockenschutzimpfung keine anderen Impfungen vorgenommen worden. Deswegen wurden diese anamnestischen Angaben nicht mit in die Ergebnisse aufgenommen. Es scheint aber doch als Hinweis erwähnenswert, daß bei 14 Kindern, bei denen sicher einmal oder mehrmals Impfungen mit Dreifach- oder Vierfach-Kombinationsimpfstoffen vorgenommen worden waren, in keinem Fall lokale oder generalisierte Erscheinungen auf hyperergischer Basis beobachtet wurden.

3.2 Serologische Untersuchungen von O-Spenderblut vor und nach Zusatz von AB-Substanz

3.21 Fragestellung

Seit 1962 wird an der Gießener Universitäts-Kinderklinik dem O-Spenderblut, das für heterologe Austauschtransfusionen bei A-, B- oder AB-Kindern verwendet wird, zur Neutralisation der natürlichen Isoagglutinine (Anti-A und Anti-B) AB-Blutgruppensubstanz zugesetzt.

Bevor in dem zweiten, dem statistischen Teil der vorliegenden Arbeit auf die klinischen Ergebnisse dieses in Gießen angewendeten Verfahrens eingegangen wird, soll noch in einer kurzen experimentellen Untersuchungsreihe aufgezeigt werden, mit welchen Titern der Isoagglutinine Anti-A und Anti-B bei normalen O-Spendern zu rechnen ist und wie diese Titer durch die Zugabe von AB-Substanz beeinflußt werden.

3.22 Methode

Es wurden die Isoagglutinintiter von 16 O-Blutkonserven der damaligen Blutbank der Chirurgischen Universitäts-Klinik, die für ABO-ungleiche Austauschtransfusionen vorgesehen waren, und von 14 freiwilligen O-Spendern (Schwestern und Ärzte der Gießener Kinderklinik) vor und nach Zusatz einer standardisierten Menge AB-Substanz ermittelt. Die in Gießen verwendete AB-Substanz (Fa. MERCK, SHARP und DOHME, West Point, USA) entspricht den Vorschriften der "National Institutes of Health"(USA) für eine "Transfusions-Einheit", die mit der Menge von 10 ml in der Lage sein muß, den Isoagglutinintiter einer 500-ml-O-Blutkonserve auf ein Viertel des ursprünglichen Titers zu senken.

Für die Titerbestimmung nach Zusatz von AB-Substanz wurden mindestens 1 1/2 Stunde vor der Untersuchung die 500 ml Blutkonserven mit 10 ml AB-Substanz und im entsprechenden

Mischungsverhältnis 5 ml ungerinnbar gemachten O-Spenderblutes mit 0,1 ml AB-Substanz versetzt. Von dem Plasma mit und ohne Blutgruppensubstanz wurden jeweils geometrische Verdünnungsreihen mit physiologischer NaCl-Lösung von 1:2, 1:4, 1:8 usw. bis 1:256 hergestellt. Dann wurden vier Reihen von Zentrifugenröhrchen mit je zwei Tropfen unverdünnten Plasmas und seiner Verdünnungsreihen vor und nach Zusatz von AB-Substanz mit je einem Tropfen einer 5%igen A₁- bzw. B-Testerythrozyten-Suspension beschickt (siehe Abb.1).

Nach Mischen der Röhrcheninhalte wurden die Röhrchen zwei Minuten mit 2000 U/min zentrifugiert. Danach wurden durch Feststellung, bis zu welcher Plasmaverdünnung noch eine Agglutination zu erkennen war, die Isoagglutinititer Anti A₁ und B vor und nach Zusatz von AB-Substanz ermittelt. Die Ablesung der Agglutination erfolgte makroskopisch, also mit bloßem Auge über einer indirekten Lichtquelle (Rhesusschaukel).

Benötigtes Material:

O-Plasma von 16 Blutkonserven

O-Plasma von 14 Spendern (10 ml Vollblut wurden jeweils mit 2 Tropfen Anti-Coagulant ungerinnbar gemacht)

AB-Substanz (Fa. MERCK, SHARP und DOHME)

2%ige A₁- und B-Testerythrozyten-Suspension

physiologische NaCl-Lösung

Pasteur-Pipetten, Meßpipetten, Zentrifugenröhrchen, Zentrifuge, Rhesusschaukel als Lichtquelle.

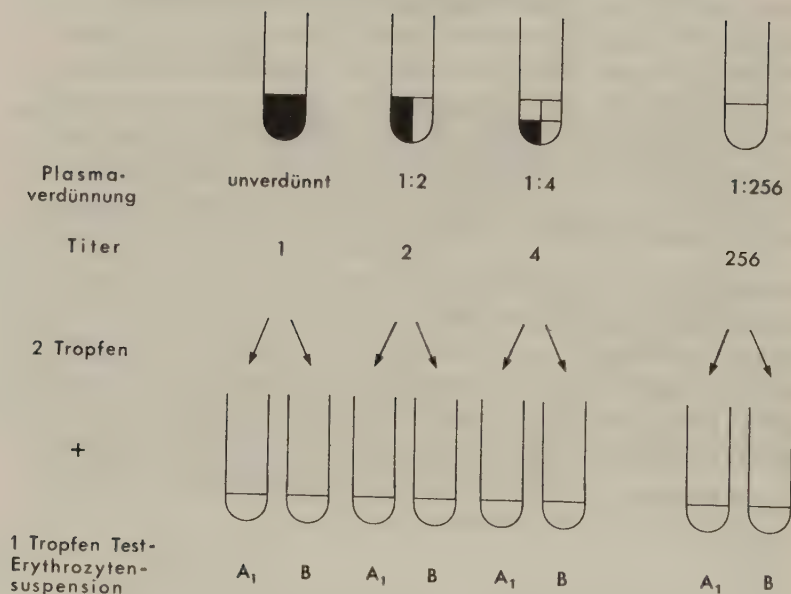


Abbildung 1: Herstellung der geometrischen Verdünnungsreihen von O-Plasma mit physiologischer NaCl-Lösung jeweils vor und nach Zusatz von AB-Substanz und Bestimmung der Isoagglutinin-titer Anti A und Anti B durch Zugabe von Testerythrozyten A₁ bzw. B und Prüfung auf Agglutination.

3.23 Ergebnisse

Die Bestimmung der Isoagglutinintiter Anti-A und Anti-B bei 16 O-Blutkonserven und 14 freiwilligen O-Spendern vor Zusatz von AB-Substanz ergab für Anti-A höchste Titer von 128 und niedrigste Titer von 16, wobei am häufigsten Titer von 64 ermittelt wurden. Für Anti-B lagen die gleichen Werte zwischen den Titern 64 und 8 mit der größten Häufigkeit bei Titer 32.

Nach Zusatz der vorgeschriebenen Menge AB-Substanz lagen die Anti-A-Titer zwischen 8 und 1, am häufigsten bei 2. Die Anti-B-Titer konnten nach Neutralisation ebenfalls auf höchste Titer von 8 und niedrigste Titer von 1 gesenkt werden, wobei die Titer 1 und 2 am häufigsten beobachtet wurden. Im Durchschnitt erfolgte somit durch die AB-Substanz eine Senkung der ursprünglichen Anti-A und Anti-B-Titer auf 1/16 oder um 4 Stufen.

Die vom Hersteller geforderte Mindestsenkung um ein Viertel (= 2 Stufen) wurde beim Iso-Anti-A nur einmal, beim Iso-Anti-B zweimal festgestellt, und zwar jedesmal dann, wenn bereits ein niedriger Ausgangstiter (d.h. ein solcher von 16 oder 8) vorlag. Die stärksten Titerensenkungen, die festgestellt werden konnten, waren solche auf 1/64 des ursprünglichen Titers, bei denen also in der geometrischen Verdünnungsreihe von 2 eine Senkung um 6 Stufen erzielt werden konnte. Die genauen Titerangaben vor und nach Zusatz von AB-Substanz für jede einzelne O-Blutkonserve und jeden einzelnen O-Spender finden sich in Tabelle 3.

Konserven Nr. bzw. Spender	Isoagglutinititer Anti-A			Isoagglutinititer Anti-B		
	ohne AB-S.	mit AB-S.	Differenz in Stufen	ohne AB-S.	mit AB-S.	Differenz in Stufen
170	32	2	4	32	2	4
184	64	2	5	32	2	4
755	128	2	6	32	2	4
781	16	1	4	16	1	4
3492	128	4	5	64	4	4
3568	64	2	5	32	1	5
6650	32	2	4	16	4	2
6660	64	2	5	16	1	4
6677	64	4	4	32	1	5
6692	64	4	4	32	1	5
6731	64	2	5	32	1	5
6760	64	2	5	32	1	5
5667	128	2	6	64	1	6
5669	64	8	3	64	8	3
5727	128	2	6	64	1	6
5997	16	1	4	16	1	4
R.L.	32	2	4	32	2	4
R.J.	32	4	3	64	2	5
F.S.	32	2	4	32	2	4
B.C.	64	4	4	64	2	5
H.K.	128	8	4	64	4	4
A.D.	16	4	2	64	4	4
W.H.	64	4	4	64	4	4
G.G.	64	2	5	64	4	4
G.W.	64	8	3	64	4	4
A.K.	64	2	5	32	4	3
H.R.	64	1	6	32	1	5
R.K.	64	4	4	32	2	4
I.H.	64	4	4	32	4	3
M.S.	32	2	4	8	2	2

Tabelle 3: Die Isoagglutinititer Anti-A und Anti-B von 16 O-Blut-Konserven und 14 O-Spendern vor und nach Zusatz von AB-Blutgruppensubstanz. (In jeweils der dritten Spalte sind die Titerstufen angegeben, um welche der Originaltiter gesenkt wurde).

Die in Tabelle 3 zusammengestellten Isoagglutinintiter von 30 O-Spendern vor und nach Zusatz von AB-Substanz wurden in der Abbildung 2 nach ihrer Häufigkeit graphisch dargestellt.

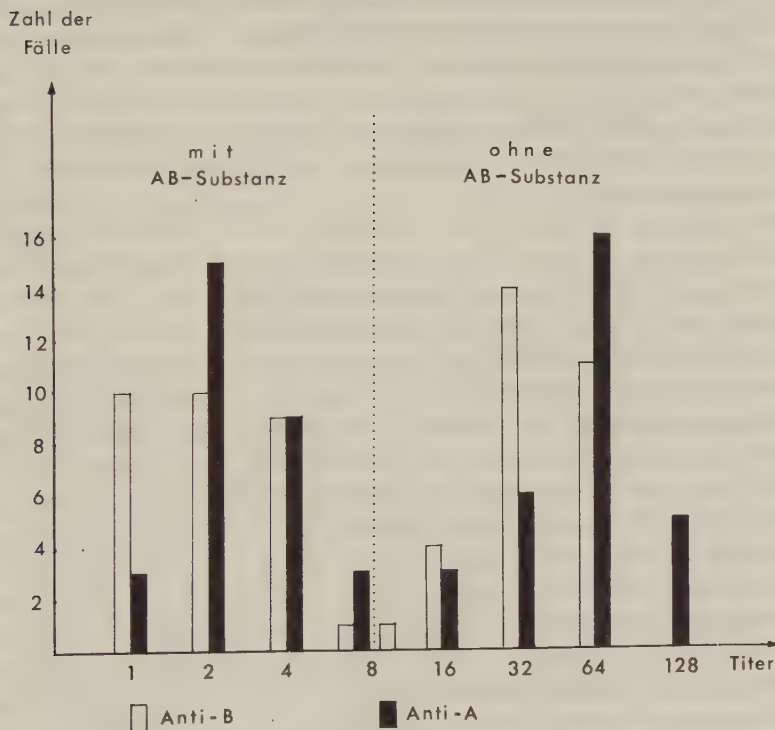


Abbildung 2: Die Isoagglutinintiter Anti-A und Anti-B im Plasma von 30 O-Spendern ohne (rechts der gestrichelten Linie) und mit Zusatz von AB-Substanz (links der gestrichelten Linie).

Abszisse: Titerhöhe. Ordinate: Zahl der Fälle.

3.24 Diskussion

Im Allgemeinen Teil der Arbeit wurde im Kapitel "Spenderblut" bereits erwähnt, daß ein O-Blut, das für die ABO-ungleiche Transfusion verwendet werden soll, agglutininarm sein muß, d.h. der Anti-A-Titer sollte nicht höher als 1:8 und der Anti-B-Titer nicht höher als 1:16 sein (BOORMAN und DODD). Wie die Ergebnisse der voraufgegangenen Titerbestimmungen zeigen, entsprach keiner der 30 untersuchten O-Spender vor Zusatz der AB-Substanz diesem Kriterium. Nach Neutralisation der natürlichen Agglutinine durch die AB-Substanz wurden diese Bedingungen von allen Spendern erfüllt.

Nun weiß man bereits durch die Arbeiten von ERVIN und Mitarbeitern, die im Jahr 1950 auch den Begriff des "gefährlichen Universalspenders" prägten, daß mit einem niedrigen Isoagglutinititer allein nicht alle Kriterien eines O-Universal-Spenderblutes erfüllt werden. Neben hohen Titern von natürlichen Antikörpern fanden ERVIN und Mitarbeiter bei der Abklärung von hämolytischen Transfusionsreaktionen in diesen O-Blutkonserven auch Antikörper vom "Immun-Typ" und Hämolysine, ohne daß die Spender vorher jemals in irgendeiner Weise immunisiert worden waren. Während bei solchen O-Spendern die Isoagglutinine durch Zugabe von AB-Substanz immer zu beeinflussen waren, gelang dies mit den Hämolysinen oder Immun-Antikörpern häufig gar nicht oder nur unzureichend. Es wurden deshalb Methoden entwickelt, "gefährliche O-Spender" herauszufinden und diese nur für gruppengleiche Transfusionen zu verwenden. Bei O-Spendern, die zu ABO-ungleichen Transfusionen verwendet werden sollten, wurde von nun an neben niedrigen Isoagglutinititern auch das Fehlen von Lysinen und Immunantikörpern gefordert.

HÄSSIG und Mitarbeiter, deren Untersuchungen über Iso- und

Heteroimmunisierungen im Hinblick auf die Frage des "gefährlichen O-Spenders" bereits erwähnt wurden, machen für hämolytische Transfusionsreaktionen ausschließlich die Lysine verantwortlich, die sie bei 30% aller O-Spender finden konnten. Die Folgen der hämolytischen Transfusionsreaktionen werden von HÄSSIG und Mitarbeitern sowie von REISSIGL übereinstimmend meist als so leicht angesehen, daß sie übersehen werden können. Die leichteste Form solcher Zwischenfälle besteht danach im Ausbleiben des erwarteten Transfusionserfolges und in schwereren Fällen in der Entstehung eines leichten Subikterus mit einem posttransfusionellen Hämoglobinabfall. Schwerste Zwischenfälle mit dem klassischen Bild einer akuten Hämolyse oder gar mit tödlichem Ausgang gehören nach diesen Autoren zu den Ausnahmen.

In Gießen haben wir erst seit dem Jahre 1968 eine unter der Leitung eines Serologen stehende Blutbank. Die Kinderklinik mußte es deshalb begrüßen, daß ihr mit Beginn des Ansteigens der Zahl notwendiger Austauschtransfusionen bei Neugeborenen Anfang der 60er Jahre von der Blutbank der Chirurgischen Universitäts-Klinik etwa 2/3 der für ABO-ungleiche Transfusionen benötigten O-Blutkonserven zur Verfügung gestellt werden konnten, auch wenn diese Konserven nicht auf Lysine oder Immun-Antikörper untersucht worden waren. Unter den oben angegebenen möglichen Gefahren der Verwendung eines lysinhaltigen O-Blutes bei der ungleichnamigen Transfusion schien in Anbetracht des häufig drohenden Kernikterus bei den Kindern der Einsatz von O-Blutkonserven auch ohne vorherige Lysinbestimmung klinisch durchaus vertretbar. Da nur bei 30% der O-Spender mit Lysinen, aber bei 95% mit Agglutininen zu rechnen war (BOORMAN und DODD, PROKOP und UHLENBRUCK), wurde den O-Konserven zur Neutralisation der Isoagglutinine AB-Substanz zugesetzt.

Die klinischen Ergebnisse der Verwendung unselektierten O-Blutes mit Zusatz von AB-Substanz sollen in dem folgenden statistischen Teil untersucht werden.

4. STATISTISCHER TEIL

Katamnestiche Untersuchungen von Kindern mit Blutaustauschtransfusionen am Krankengut der Universitäts-Kinderklinik Gießen

4.1 Fragestellung

Durch die vorausgegangenen experimentellen Nachuntersuchungen konnte gezeigt werden, daß eine Immunisierung der Kinder, die als Neugeborene bei einer Austauschtransfusion AB-Substanz erhalten hatten, durch diese Substanz nicht stattgefunden hat.

Daneben ergaben In-vitro-Untersuchungen von O-Blutplasma, daß die Neutralisation der Isoagglutinine des O-Spenderblutes durch die AB-Substanz so ausreichend ist, daß durch sie nach allgemeiner Auffassung bei ABO-ungleicher Transfusion keine Hämolyse mehr zu erwarten ist.

Dieses zweite Ergebnis soll in den folgenden katamnestiche Untersuchungen über den klinischen Verlauf einer grossen Anzahl von Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz überprüft werden. Da bei dem in Gießen für die ABO-ungleiche Austauschtransfusion verwendeten O-Blut außerdem in den meisten Fällen zuvor mögliche Lysine oder Immunagglutinine nicht ausgeschlossen wurden, gilt es, durch die statistischen Untersuchungen an den Krankenunterlagen der Gießener Universitäts-Kinderklinik festzustellen, ob deswegen die Ergebnisse solcher Austauschtransfusionen schlechter sind als die eigenen Erfolge bei Verwendung eines homologen Spenderblutes oder schlechter als die Ergebnisse anderer Kliniken, bei denen ein lysinfreies O-Spenderblut ohne Zusatz von AB-Substanz verwendet wurde.

Schließlich soll untersucht werden, ob bei den Neugeborenen während der Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz hyperergische Reaktionen beobachtet worden sind, wie sie gelegentlich bei Erwachsenen nach Injektionen von AB-Substanz auftreten sollen.

4.2. Methode

Zunächst wurde die Katamnese für die durch die Krankenunterlagen erfassten Beobachtungszeit aller Kinder erhoben, die von 1950-60 an der Universitäts-Kinderklinik Gießen wegen eines Mhn oder einer nicht immunologisch bedingten Hyperbilirubinämie mit einer oder mehreren Austauschtransfusionen behandelt worden waren. Den Krankenunterlagen jedes einzelnen Kindes wurden folgende Daten entnommen:

1. Geburtsdatum
2. Geschlecht
3. Geburtsgewicht
4. Blutgruppe des Kindes
5. Rhesusfaktor des Kindes
6. Blutgruppe der Mutter
7. Rhesusfaktor der Mutter
8. Für die Austauschtransfusion verantwortliche Erkrankung
(AT-Ursache)
9. Indikationsstellung zur Austauschtransfusion
10. Austausch-Methode
11. Blutgruppe des Spenderblutes
12. Rhesusfaktor des Spenderblutes
13. Verwendung von AB-Substanz
14. Zahl der Austauschtransfusionen
15. Lebenstag bei den Austauschtransfusionen
16. Bilirubinwert vor den Austauschtransfusionen
17. Komplikationen und Todesfälle während oder nach den Austauschtransfusionen
18. Hämoglobin-, Erythrozyten- und Hämatokrit-Werte nach der Austauschtransfusion

Jedes Kind erhielt eine laufende Nummer. Die gefundenen Angaben wurden auf IBM-Lochkarten verschlüsselt und mit einer IBM-Tabelliermaschine nach Häufigkeiten ausgezählt. Je nachdem, ob bei der Austauschtransfusion O-Blut mit AB-Substanz oder ein homologes Spenderblut verwendet worden

war, wurden die Kinder in zwei Gruppen unterteilt, die dann hinsichtlich des Austausch-Erfolges und des Verlaufs der klinischen Beobachtungszeit verglichen wurden. Da aber die Zusammensetzung beider Kollektive zu inhomogen war, um sie als ganze miteinander vergleichen zu können, wurde, soweit das möglich und sinnvoll war, eine weitere Differenzierung nach solchen Gesichtspunkten vorgenommen, die außer der Art des verwendeten Spenderblutes Einfluß auf den Verlauf der Austauschtransfusion und der stationären Beobachtungszeit nehmen konnten.

Für diese zusätzliche Untergliederung der beiden zu vergleichenden Kollektive wurden folgende Merkmale herangezogen:

- die für die Austauschtransfusion verantwortliche Erkrankung,

- das Geburtsgewicht als Anhalt für den Reifegrad der Kinder,

- das Lebensalter der Kinder bei der Austauschtransfusion,

- der Grad der Hyperbilirubinämie vor der Austauschtransfusion.

Nach dieser Aufgliederung wurden die beiden Kollektive gegenübergestellt und es wurde untersucht, ob Unterschiede bestanden bezüglich

- Letalität in Zusammenhang mit der Austauschtransfusion,

- Art und Zahl der beobachteten nicht-letalen Komplikationen,

- Häufigkeit der notwendigen Wiederholungs-Austauschtransfusionen,

- Grad und Geschwindigkeit der Ausbildung einer posttransfusionellen Anämie.

Bei den gegebenen Unterschieden war zu untersuchen, ob dafür die AB-Substanz verantwortlich zu machen ist.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Ursachen für die Austauschtransfusion

An der Universitäts-Kinderklinik wurden in den Jahren 1960-66 bei 736 Neugeborenen 846 Austauschtransfusionen durchgeführt.

An Ursachen, die diese Austauschtransfusionen erforderlich machten, wurden folgende Erkrankungen unterschieden:

- 1) Rh-Mhn
- 2) ABO-Mhn
- 3) Mhn wegen Doppelsensibilisierungen im Rh- und ABO-System
- 4) Mhn wegen Sensibilisierungen durch seltene Blutgruppenantigene
- 5) Metabolische Hyperbilirubinämie
- 6) Unklare Hyperbilirubinämie
- 7) Sonstige Ursachen

Unter den Erkrankungen 1-4 sind die vier verschiedenen Formen eines immunologisch bedingten Mhn aufgeführt, deren Entstehung bereits im Einleitungsteil theoretisch abgehandelt wurde.

Die verschiedenen Möglichkeiten einer nicht immunologisch bedingten Hyperbilirubinämie führten zu einer Aufgliederung unter die Punkte 5-7.

Die Abgrenzung der "metabolischen Hyperbilirubinämie" von der "unklaren Hyperbilirubinämie" ist objektiv schwierig und ohne umfangreichere Untersuchungen nicht immer möglich. Sie wurde jedoch so vorgenommen, daß alle Hyperbilirubinämien bei Frühgeborenen und äußerlich unreifen Neugeborenen ohne nachweisbare Sensibilisierung durch Blutgruppenantigene der "metabolischen Hyperbilirubinämie" zugerechnet wurden. Alle anderen Hyperbilirubinämien, die nicht durch die Frühgeburt oder Unreife der Kinder und die damit verbundene Leberunreife erklärt werden konnten, wurden, nachdem eine Sensibilisierung gegen Blutgruppenantigen nicht nachgewiesen werden konnte, als "unklare Hyperbilirubinämien" bezeichnet, sofern nicht eine der "sonstigen Ursachen" anzunehmen war. Als solche wurden folgende Möglichkeiten für die Entstehung der gefundenen Hyperbilirubinämien angesehen:

- multiple geburtstraumatische Hämatomе,
- Medikamentenintoxikationen,
- angeborene Gallenwegsmißbildungen,
- Riesenwuchs der Kinder bei Diabetes der Mutter und scheinbare Hyperbilirubinämien infolge fälschlich zu hoch bestimmten Bilirubins.

So war bei 419 Kindern (57%) die Ursache für die notwendigen Austauschtransfusionen ein Mhn. Bei 317 Kindern (43%) zwang eine nicht immunologisch bedingte Hyperbilirubinämie zur Austauschtransfusion. Das Verhältnis von 389 Knaben (53%) zu 347 Mädchen (47%) entsprach dem normalerweise gefundenen Überwiegen der Knaben unter allen Neugeborenen.

In dem betrachteten Zeitraum hat die jährliche Zahl der AT-Kinder von 1960 mit 50 bis 1966 mit 198 um mehr als das Sechsfache zugenommen. Während bei den beiden Hauptformen des Mhn und bei der metabolischen Hyperbilirubinämie der jährliche Anstieg einigermaßen kontinuierlich erfolgte, sind die Fälle von unklarer Hyperbilirubinämie ab 1964 sprunghaft angestiegen und lagen im Jahre 1966 vierzigmal so hoch wie jeweils in den Jahren 1960, 1961 und 1962. Über ein damit auftauchendes Problem soll später noch gesprochen werden.

Die genauen Zahlen der AT-Ursachen, deren Verteilung auf die einzelnen Jahrgänge und das bestehende Geschlechtsverhältnis bei den Gesamtzahlen zeigt die Tabelle 4.

Ursache für die AT	Zahl der mit AT behandelten Kinder in den Jahren							♂	♀	zus.
	60	61	62	63	64	65	66			
Rh-Mhn	17	26	31	40	52	57	52	175	121	276
ABO-Mhn	6	8	12	20	16	24	26	52	67	122
kombin. Rh- ABO-Mhn	-	-	1	1	2	-	2	3	3	6
Mhn durch seltene AK ⁺)	-	1	3	6	1	2	2	7	8	15
Metabol.HBÄ	5	10	9	14	16	28	24	52	54	106
Unklare HBÄ	2	2	2	7	31	71	80	108	37	195
Sonst. Urs.	-	1	-	1	6	7	1	9	7	16
zusammen	50	48	58	89	124	169	198	389	347	736

⁺) AK = Antikörper

Tabelle 4: Ursachen für die AT Neugeborener an der Univ. Kinderklinik Gießen in den Jahren 1960-66, deren Verteilung auf die einzelnen Jahrgänge sowie das bestehende Verhältnis von Jungen zu Mädchen. (Oberhalb der gestrichelten Linie die Fälle von Mhn serologischer Ursache, unterhalb davon die Fälle von nicht immunologisch bedingter Hyperbilirubinämie (HBÄ))

4.32 Indikationsstellung zur Austauschtransfusion

An der Gießener Kinderklinik wurde bei nahezu allen Kindern die Indikation zur Austauschtransfusion sowohl beim Vorliegen eines Mhn als auch bei dem einer nicht immunologisch bedingten Hyperbilirubinämie allein von der Höhe des Bilirubinspiegels abhängig gemacht. Nur in ganz wenigen Fällen eines Rh-Mhn genügten allein der Nachweis einer sehr starken Sensibilisierung, einer ausgeprägten Anämie des Kindes oder einer ungünstigen Geburtenanamnese der Mutter für den Entschluß zur Austauschtransfusion.

Die Bilirubinbestimmung erfolgte in Gießen nach der Methode von JENDRASSIK und CLEGHORN in der Mikromodifikation nach WITH.

Als absolute Austauschindikation galt bei reifen Neugeborenen das Überschreiten eines Gesamtbilirubinspiegels von 20 mg% und bei Frühgeborenen eines solchen von 18 mg%. Bei Werten unterhalb dieser Grenzen wurde für die Entscheidung, ob eine Austauschtransfusion notwendig war oder nicht, die sog. POLÁČEK-Kurve herangezogen, wobei die in dieser Kurve angegebene Beobachtungszone mit in die Austauschzone einbezogen wurde. Insgesamt wurden 488 Austauschtransfusionen (58%) wegen Überschreitens eines Bilirubinspiegels von 20 mg% vorgenommen, 358 Austauschtransfusionen (42%) waren wegen eines noch unterhalb dieser 20 mg%-Grenze, aber über der POLÁČEK-Kurve liegenden Wertes notwendig.

Schwere neurologische Symptome auf Grund eines Kernikterus oder einer Hirnblutung galten nicht als Kontraindikation zur Austauschtransfusion. Die Indikation wurde ohne Rücksicht auf das Lebensalter der Kinder gestellt, wenn auch 97% aller Austauschtransfusionen in der ersten Lebenswoche vorgenommen wurden. Eine Aufstellung über das Lebensalter der Kinder bei allen 846 Austauschtransfusionen zeigt die Tabelle 5.

	Lebenstag der Kinder bei der Austauschtransfusion							
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8. und später
Zahl der AT	202	170	112	137	102	69	28	26
Anteil	24%	20%	14%	16%	12%	8%	3%	3%

Tabelle 5: Zahl der Austauschtransfusionen und prozentualer Anteil nach dem Lebensalter der Kinder

4.55 Austausch-Methode

99% aller Austauschtransfusionen in Gießen wurden nach der Nabelvenenmethode von DIAMOND durchgeführt. Nur in wenigen Fällen älterer Neugeborener, bei denen die Nabelvene in ihrem Anfangsteil bereits obliteriert war, war eine Modifikation dieser Methode nach PINKUS oder die Katheterisierung der Vena saphena magna notwendig. Die Menge des Austauschvolumens betrug bei allen vollständig zu Ende geführten Austauschtransfusionen 500 ml pro kg Körpergewicht der Kinder. Bei Frühgeborenen wurde je nach Körpergewicht in 5-10 ml-Schritten, bei reifen Neugeborenen in 20 ml-Schritten ausgetauscht. Am Ende jeder Austauschtransfusion wurden je nach Körpergewicht und Grad der vor der Austauschtransfusion bestehenden Anämie 20-40 ml Blut zusätzlich transfundiert.

Die Dauer der Austauschtransfusion lag zwischen 1 1/2 und 2 Stunden. Bei sehr hohen Bilirubinwerten (über 25-30 mg%) wurde nach der Hälfte des ausgetauschten Spenderblutvolumens eine Pause von einer halben Stunde eingelegt, um einen "Rebound" (EROWN u. ZUELZER) des Serumbilirubins und damit am Ende der Austauschtransfusion eine größere Bilirubin-elimination zu erzielen.

4.34 Auswahl des Spenderblutes und Indikationen für den Einsatz von AB-Substanz

Als Spenderblut wurden in Gießen ausschließlich ACD-Konserven verwendet, die möglichst frisch, höchstens aber 5-6 Tage alt waren. Zur Vermeidung einer Bindung der im kindlichen Kreislauf befindlichen Calciumionen durch das Citrat der Konserven wurden pro 60 ml Austauschblut 2 ml einer 10%igen Calciumglukonatlösung gegeben. Das Spenderblut wurde bei Zimmertemperatur zur Austauschtransfusion verwendet, eine Anwärmung erfolgte nicht.

Die Auswahl des nach Blutgruppe und Rh-Faktor geeigneten Spenderblutes wurde nach den im Allgemeinen Teil, Kapitel "Spenderblut" aufgeführten Prinzipien vorgenommen:

Von den Kindern mit einem Rh-Mhn erhielten 263 ein gruppengleiches Rh-negatives Spenderblut, 13 ein O-Rh-negatives Blut mit Zusatz von AB-Substanz.

Bei den Kindern mit einem ABO-Mhn wurden in 106 Fällen O-Blut mit AB-Substanz, bei 7 Kindern O-Erythrozyten aufgeschwemmt in AB-Plasma, in 8 Fällen eines nachgewiesenen A₁-Mhn A₂-Blut und in einem Fall eines nachgewiesenen A₂-Mhn A₁-Blut verwendet.

Die Kinder mit einer Doppelsensibilisierung im ABO- und im Rh-System erhielten ausschließlich O-Rh-negatives Blut mit AB-Substanz.

Bei den 15 Kindern mit dem Nachweis einer seltenen foetogenen Sensibilisierung (Anti L_u, Kälte-AK, positiver Coombstest ohne Nachweis von Rh- und ABO-Antikörpern) wurde in 14 Fällen gruppengleiches Blut zur Austauschtransfusion verwendet, wovon 11 x entgegen dem Rhesusfaktor des Kindes Rh-negatives Spenderblut zum Einsatz kam. Bei einem Kind wurde bei gleichzeitig gegebener O-B-Konstellation zwischen Mutter und Kind die Austauschtransfusion mit O-Blut und AB-Substanz vorgenommen.

Für die Austauschtransfusionen wegen Hyperbilirubinämie, bei denen der Nachweis einer Sensibilisierung gegen Blutgruppenantigene nicht gelang (metabolische Hyperbilirubin-

ämie, unklare Hyperbilirubinämie und sonstige Formen), wurde bei gegebener ABO-Konstellation O-Blut mit AB-Substanz und in den übrigen Fällen gruppengleiches Spenderblut verwendet, wobei außerdem bei gegebener Rh-Konstellation zwischen Mutter und Kind Rhesus-negatives Blut ausgewählt wurde. So kam bei 197 Kindern mit einer nicht immunologisch bedingten Hyperbilirubinämie gruppengleiches Blut, bei 120 Kindern O-Blut mit AB-Substanz zum Einsatz.

Demnach waren die Hauptindikationen für den Einsatz von O-Blut mit AB-Substanz:

1. ABO-Mhn
2. Unklare und metabolische Hyperbilirubinämie mit einer Konstellation im ABO-System zwischen Mutter und Kind
3. Mhn bei Doppelsensibilisierung im Rh- und ABO-System.

Daneben fand O-Blut mit AB-Substanz in wenigen Fällen auch Einsatz bei anderen Austauschursachen, z.B. dann, wenn das der Blutgruppe eines Kindes entsprechende und benötigte Spenderblut von keiner der Gießen beliefernden Blutbanken besorgt werden konnte.

Das ausgewählte Spenderblut wurde in einer sog. Kreuzprobe (Major- und Minor-Test) auf seine Verträglichkeit mit dem kindlichen Blut überprüft. Dazu wurde der Vier-Stufen-Coombs-test (I. Saline Stufe, II. Albumin-Stufe, III. Wärme-Stufe, IV. Coombs-Stufe) verwendet.

4.55 Gliederung der Vergleichskollektive

Bei den oben angegebenen Indikationen für die Verwendung von O-Blut und AB-Substanz ergab es sich, daß genau bei einem Drittel der von 1960-66 in Gießen mit einer oder mehreren Austauschtransfusionen behandelten Kinder O-Blut

mit AB-Substanz eingesetzt wurde. Diesen 246 Kindern mit 265 Austauschtransfusionen stehen 490 Kinder mit 581 Austauschtransfusionen gegenüber, bei denen keine AB-Substanz verwendet wurde. Die Verteilung dieser Kinder und der bei ihnen durchgeführten Austauschtransfusionen auf die einzelnen Austausch-Ursachen zeigt die Tabelle 6.

Ursache für die AT	Gesamtzahl der Kinder und der bei ihnen vorgenommenen AT			
	mit AB-Substanz Kinder	AT	ohne AB-Substanz Kinder	AT
Rh-Mhn	13	16	263	321
ABO-Mhn	106	112	16	18
kombin. Rh-ABO-Mhn	6	7	/	/
Mhn durch seltene AK	1	1	14	15
Metabolische HBÄ	16	20	90	107
Unklare HBÄ	102	107	93	101
Sonstige Ursachen	2	2	14	19

Tabelle 6: Zahl der Kinder und der bei ihnen notwendigen Austauschtransfusionen mit und ohne Verwendung von AB-Substanz in ihrer Verteilung auf die einzelnen Austausch-Ursachen.

Neben der Untergliederung nach Austausch-Ursachen innerhalb beider Kollektive erfolgte eine weitere nach dem Geburtsgewicht, Lebensalter bei der Austauschtransfusion und Grad der Hyperbilirubinämie vor der Austauschtransfusion. Dabei wurden Austauschtransfusionen bei Frühgeborenen denen bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von über 2500 g gegenübergestellt, Austauschtransfusionen am 1. Lebenstag der Kinder den Austauschtransfusionen am 2. Lebenstag oder später und schließlich Austauschtransfusionen bei einer Hyperbili-

rubinämie mit Werten über 20 mg% Gesamtbilirubin denen bei Werten unter 20 mg% (Tabelle 7).

	Verwendung von O-Blut mit AB-S.		Verwendung eines Spenderblutes ohne AB-S.	
	Zahl d. AT	Anteil	Zahl d. AT	Anteil
Geburtsgewicht				
≤ 2500 g	30	11 %	131	23 %
> 2500 g	235	89 %	450	77 %
1. Lebenstag	45	17 %	157	27 %
2. Lebenstag oder später	220	83 %	424	73 %
Gesamtbilirubin				
≥ 20,0 mg%	97	37 %	261	45 %
≤ 19,9 mg%	168	63 %	320	55 %

Tabelle 7: Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz und mit einem Spenderblut ohne AB-Substanz (absolut und prozentual) bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter oder über 2500 g, am 1. Lebenstag oder am 2. Lebenstag und später, sowie wegen einer Hyperbilirubinämie über oder unter 20 mg% Gesamtbilirubin.

Diese Aufgliederungen bilden im folgenden die Grundlage, wenn die Zahl der Todesfälle, der nicht letalen Komplikationen und der Wiederholungs-Austauschtransfusionen in den Kollektiven mit und ohne AB-Substanz verglichen werden. Daneben erfolgen im Kapitel über die Letalität eine Analyse der Todesursachen und im Kapitel über die Komplikationen eine Analyse der Zwischenfälle.

Im Abschnitt über die posttransfusionelle Anämie werden neben den beiden Gesamtkollektiven gesondert auch die Werte nach den Austauschtransfusionen wegen unklarer Hyperbilirubinämie verglichen.

4.56 Letalität

Unter 736 Kindern, die in den Jahren 1960-66 eine oder mehrere Austauschtransfusionen erhielten, waren während der klinischen Beobachtungszeit 27 Todesfälle zu beklagen. Bei der Ermittlung dieser Zahl wurde zunächst nicht berücksichtigt, ob die Todesursache im zeitlichen oder im kausalen Zusammenhang mit der Austauschtransfusion stand. Bei den 27 verstorbenen Kindern waren zuvor 29 Austauschtransfusionen z.T. begonnen und z.T. zu Ende geführt worden. Der Verlauf der Austauschtransfusionen selbst war bei 18 Kindern bereits durch ihren schlechten Allgemeinzustand gestört und die Kinder starben entweder während und unmittelbar nach der abgebrochenen Austauschtransfusion oder wenige Stunden nach dem noch zu Ende geführten Eingriff. Bei 9 Kindern konnten 11 Austauschtransfusionen völlig komplikationslos durchgeführt werden und die Kinder starben erst nach einem freien Intervall von mehreren Tagen oder Wochen.

Für die Austauschtransfusion von zwei der verstorbenen Kinder war O-Blut mit AB-Substanz eingesetzt worden, die Austauschtransfusionen bei den anderen 25 Kindern waren mit einem Spenderblut ohne Zusatz von AB-Substanz durchgeführt worden. Wie sich die 27 Todesfälle auf die einzelnen Austausch-Ursachen verteilen zeigt die Tabelle 8.

Eine Analyse der Todesfälle ergibt, daß die verstorbenen 27 Kinder zur Hälfte Reifgeborene (13) und zur Hälfte Frühgeborene (14) waren. Bei knapp zwei Dritteln konnte als Todesursache eine cerebrale Erkrankung gefunden werden, und zwar bei 7 Kindern ein Kernikterus mit maximalen Bilirubinwerten zwischen 31,4 und 45,5 mg% Serum-Gesamtbilirubin und bei 9 Kindern eine intrakranielle Blutung. Als übrige Todesursachen fanden sich als Hauptdiagnosen bei 3 Kindern ein Vitium cordis congenitum, bei 4 Kindern eine Pneumonie und bei 2 Kindern eine Ateminsuffizienz infolge Aspiration

bzw. Atelektasen. Schließlich lautete bei je einem Kind die klinische Todesursache "Herzstillstand während der AT" und "Niereninsuffizienz".

Ursache für die AT	Verwendung von O-Blut mit AB-Substanz				Verwendung eines Spender- blutes ohne AB-Substanz			
	Kinder	AT	Todesfälle absol.	in %	Kinder	AT	Todesfälle absol.	in %
Rh-Mhn	15	16	/	/	265	521	18	7
ABO-Mhn	106	112	/	/	16	18	/	/
Metabol.HBÄ	16	20	2	12,5	90	107	6	7
Unklare HBÄ	102	107	/	/	95	101	1	1
Übrige	9	10	/	/	28	54	/	/
zusammen	246	265	2	0,8	490	581	25	5

Tabelle 8: Zahl der Kinder, der Austauschtransfusionen und der Todesfälle (absolut und prozentual) aufgeschlüsselt nach AT-Ursachen und dem zur AT verwendeten Spenderblut

Die beiden verstorbenen Kinder, bei denen bei der Austauschtransfusion AB-Substanz eingesetzt worden war, waren sehr unreife Frühgeborene von 1400 g und 1490 g. Das erste, das bereits vor der Austauschtransfusion durch eine "knorksende Atmung" aufgefallen war, starb einen Tag nach der Austauschtransfusion, die wegen Schnappatmung unter dem Verdacht einer Hirnblutung vorzeitig abgebrochen worden war. Das zweite starb vier Wochen nach komplikationslos verlaufener Austauschtransfusion an einer Pneumonie. In beiden Fällen fand keine Obduktion statt.

Eine genaue Aufschlüsselung aller Todesfälle nach klinischer Todesursache, Obduktionsergebnis, Vorliegen eines Mhn oder einer nicht serologisch bedingten Hyperbilirubinämie, Reifegrad der Kinder, Zeitpunkt des Todes und Verwendung von AB-Substanz findet sich in Tabelle 9.

Todesursache (klinisch)	Obduktion, keine Diagnose Obdukt. bestätigt	Mhn HBÄ	Reif- geb.	Früh- geb.	Früh- todes- fall+) fall+)	Spät- todes- fall+)	AB-Substanz nein ja	zus.
Kernikterus	4	3	7	-	5	2	7 -	7
Verdacht auf Hirnblutung	8	1	7	2	6	1	8 1	9
Verdacht auf Vitium cord.	2	1	2	1	2	1	3 -	3
Pneumonie	-	4	-	4	-	4	3 1	4
Aspiration, Atelektasen	2	-	1	1	2	1	2 -	2
Nierenin- suffizienz	-	1	-	1	-	1	1 -	1
Herzstillst. während d.AT	1++)	-	1	-	1	-	1 -	1
zusammen	17	10	18	9	13	14	17 10	25 2

+) Als Früh-todesfälle wurden Todesfälle während der AT und bis 24 Stunden danach bezeichnet, als Spät-todesfälle solche, die 24 Stunden und später nach der AT auftraten.

++) Die Obduktion ergab eine ausgeprägte Anämie aller Organe, sonst keinen auffälligen pathologischen Befund.

Tabelle 9: Aufschlüsselung der 27 Todesfälle unter 736 Kindern mit Austauschtransfusionen nach klinischer Todesursache, Obduktionsergebnis, Ursache der Austauschtransfusion, Reifegrad der Kinder, Zeitpunkt des Todes und Verwendung von AB-Substanz.

	AT mit O-Blut und AB-Substanz				AT mit Spenderblut ohne AB-Substanz			
	Kinder	AT	Todesfälle absolut	in %	Kinder	AT	Todesfälle absolut	in %
Geburtsgewicht								
≤ 2500 g	26	30	2	8	112	131	12	11
Geburtsgewicht								
> 2500 g	220	235	-	-	378	450	13	3,5
1. Lebenstag	45	45	-	-	157	157	5	3
2. Lebenstag und später	201	220	2	1	333	424	20	6
Gesamtbilirubin								
≥ 20,0 mg%	79	97	-	-	189	261	13	7
Gesamtbilirubin								
≤ 19,9 mg%	167	168	2	1	301	320	12	4

Tabelle 10: Zahl der Kinder, der Austauschtransfusionen und der Todesfälle (absolut und prozentual) mit O-Blut und AB-Substanz oder einem Spenderblut ohne AB-Substanz aufgeschlüsselt nach dem Geburtsgewicht der Kinder, dem Lebenstag bei der AT und dem Grad der Hyperbilirubinämie.

Eine Aufgliederung der Todesfälle nach Geburtsgewicht der Kinder, dem Lebensalter bei der Austauschtransfusion und Grad der Hyperbilirubinämie vor der Austauschtransfusion wurde in Tabelle 10 vorgenommen.

Bei einer Aufschlüsselung der Todesfälle nach Jahrgängen ergab sich, daß die Letalität im Jahre 1960 noch bei 10 % lag und in den Jahren 1965 und 1966 auf 1 % bzw. 3 % absank (Tabelle 11). Auch hier wurde, wie in den vorausgegangenen Übersichten, ein u r s ä c h l i c h e r Zusammenhang zwischen Letalität und Austauschtransfusion nicht berücksichtigt.

	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	Gesamt
Kinder	30	48	58	89	124	189	198	736
AT	42	56	71	101	136	221	219	846
Zahl der Todesfälle	3	4	4	4	4	2	6	27
Todesfälle in %	10	8	7	4,5	3	1	3	4

Tabelle 11: Zahl der AT-Kinder, der bei ihnen vorgenommenen Austauschtransfusionen und Todesfälle bei AT-Kindern (absolut und prozentual) in den Jahren 1960 bis 1966

4.37 Komplikationen

In dem vorausgegangenen Kapitel über die Letalität wurde schon erwähnt, daß bei 18 später verstorbenen Kindern der Verlauf der bei diesen Kindern durchgeführten 18 Austauschtransfusionen gestört war. In den Austauschprotokollen der übrigen 718 Kinder mit 828 Austauschtransfusionen wurden in weiteren 57 Fällen Komplikationen angegeben. Somit konnten 791 Austauschtransfusionen völlig komplikationslos durchgeführt werden, was einem Anteil von 93 % aller in Gießen vorgenommenen Austauschtransfusionen entspricht.

Von den 57 verzeichneten Komplikationen entfielen 15 auf Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz und 24 auf Austauschtransfusionen mit einem anderen Spenderblut. Die Art der Komplikationen reichte vom kurzen Herz- oder Atemstillstand bis zum einfachen Erbrechen während der Austauschtransfusion. Zum Teil waren es während oder unmittelbar nach der Austauschtransfusion plötzlich auftretende, aber kurz dauernde Zwischenfälle, zum Teil handelte es sich um allmählich zunehmende und länger anhaltende Störungen des Allgemeinbefindens der Kinder, die den mit der Austauschtransfusion befaßten Arzt dazu zwangen, entweder die Austauschtransfusion abubrechen, eine Austauschpause einzulegen, zusätzliche Calcium-Substitution zu treiben, Corticoide oder kreislaufwirksame Medikamente zu geben oder einen sonstigen therapeutischen Eingriff vorzunehmen. Bei anderen leichteren Komplikationen waren überhaupt keine therapeutischen Maßnahmen erforderlich, da sie zu keiner wesentlichen Beeinträchtigung des Kindes führten. Es handelte sich jedoch um Komplikationen, die trotzdem im Austauschtransfusions-Protokoll vermerkt wurden, da sie sonst bei einem glatten Austauschtransfusions-Verlauf nicht beobachtet werden. Die Verteilung der Komplikationen auf die beiden Vergleichskollektive und die einzelnen Ursachen, die eine Austauschtransfusion erforderlich machten, zeigt die Tabelle 12.

Ursache für die AT	AT mit O-Blut und AB-Substanz			AT mit einem Spenderblut ohne AB-Substanz		
	Gesamt	Komplikationen absolut	in %	Gesamt	Komplikationen absolut	in %
Rh-Mhn	16	2	12	506	22	7
ABO-Mhn	112	5	5	18	-	-
Metabol.HBÄ	19	-	-	106	1	1
Unklare HBÄ	107	6	6	100	1	1
Übrige Urs.	10	-	-	54	-	-
Zusammen	264	13	5	564	24	4

Tabelle 12: Komplikationen (absolut und prozentual) bei Austauschtransfusionen mit und ohne Verwendung von AB-Substanz bezogen auf die Gesamtzahl der AT bei den einzelnen Austauschursachen. (Bei den Gesamt-Austauschzahlen wurden die mit Komplikationen belasteten Austauschtransfusionen später verstorbener Kinder nicht berücksichtigt, deshalb der Unterschied zu den Tabellen 6 und 8).

Die Komplikationen wurden weiterhin nach der Art der in den Austausch-Protokollen verzeichneten Zwischenfälle aufgeschlüsselt (Tabelle 13).

Die 13 Zwischenfälle bei Austauschtransfusionen mit O-Blut mit AB-Substanz führten zweimal zum Abbruch der Austauschtransfusion, 11 Austauschtransfusionen konnten zu Ende geführt werden. Bei den 24 mit Komplikationen belasteten Austauschtransfusionen, die mit einem Spenderblut ohne AB-Substanz durchgeführt worden waren, mußten ebenfalls zwei vorzeitig beendet werden, 22 konnten fortgesetzt werden.

Art der Komplikationen	K o m p l i k a t i o n e n			
	bei AT mit O-Blut u. AB-Subst.		bei AT mit Spenderbl. ohne AB-S	
	Gesamt	AT deswegen abgebrochen	Gesamt	AT deswegen abgebrochen
kurzer Herzstillstand	-	-	3	-
Kollapsneigung, Blässe, Zyanose, Tachycardie ("schlechter AZ")	3	1	3	-
kurzer Atemstillstand	-	-	2	-
Schnapp at mung, stöhnen- de oder "knorksende Atmung"	3	-	3	1
Krampfanfall, Krampfbereitschaft	3	-	1	-
Urticaria	1	1	-	-
Erbrechen	1	-	5	-
Blutung oder Nachblu- tung neben dem Nabel- katheter	2	-	7	1
zusammen	13	2	24	2

Tabelle 13: Zahl und Art der nicht-tödlichen Komplikationen und Zahl der deswegen abgebrochenen Austauschtransfusionen bei Verwendung von O-Blut mit AB-Substanz oder eines Spenderblutes ohne AB-Substanz.

Ebenso wie die Todesfälle in dem Abschnitt über die Letalität wurden auch die mit Komplikationen belasteten Austauschtransfusionen nach dem Geburtsgewicht der Kinder, dem Lebensalter bei der Austauschtransfusion und dem Grad der vorher bestehenden Hyperbilirubinämie aufgeschlüsselt und in Beziehung zur Gesamtzahl aller Austauschtransfusionen gesetzt (Tabelle 14).

	AT mit O-Blut und AB-Substanz			AT mit Spenderblut ohne AB-Substanz		
	Gesamt	Komplikationen absolut	in %	Gesamt	Komplikationen absolut	in %
Geburtsgewicht ≤ 2500 g	29	2	7	127	3	2,5
Geburtsgewicht >2500 g	235	11	5	437	21	5
1.Lebenstag	44	3	7	153	15	10
2.Lebenstag und später	220	10	4,5	411	9	2
Gesamtbilirubin $\geq 20,0$ mg%	97	3	3	252	2	1
Gesamtbilirubin $\leq 19,9$ mg%	167	10	6	312	22	7

Tabelle 14: Zahl der Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz sowie mit einem Spenderblut ohne Zusatz von AB-Substanz und der Anteil der davon mit Komplikationen belasteten Austauschtransfusionen (absolut und prozentual), aufgeschlüsselt nach dem Geburtsgewicht der Kinder, dem Lebenstag bei der Austauschtransfusion und dem Grad der vorher bestehenden Hyperbilirubinämie.

Während die Letalität bei den Austauschtransfusionen von 1960-66 deutlich abgenommen hat, ist der Anteil der mit Komplikationen belasteten Austauschtransfusionen von Beginn bis Ende des gleichen Zeitraumes gleichgeblieben; er lag sowohl bei den AT mit O-Blut und AB-Substanz als auch bei den Austauschtransfusionen mit einem anderen Spenderblut jährlich bei etwa 5 %.

4.38 Häufigkeit der Austauschtransfusionen

Wie schon aus Tabelle 6 ersichtlich ist, überschreitet die Zahl der Austauschtransfusionen die Zahl der damit behandelten Kinder, d.h. es waren bei 15 % der 736 AT-Kinder Wiederholungsaustauschtransfusionen notwendig. So mußten von den 246 Kindern, bei denen für die Austauschtransfusion O-Blut und AB-Substanz verwendet wurde, 18 Kinder mit mehr als einer Austauschtransfusion behandelt werden. In der Gruppe der 490 Kinder mit Austauschtransfusionen ohne AB-Substanz mußten sich 80 mehr als einer Austauschtransfusion unterziehen. Wie sich die Häufigkeit der Austauschtransfusionen auf die beiden zu vergleichenden Gruppen und die verschiedenen Austauschindikationen verteilt, zeigt die Tabelle 15.

Ursache für die AT	AT mit O-Blut und AB-Substanz					AT mit Spenderblut ohne AB-Subst.				
	Zahl der Kinder	Häufigkeit d.AT				Zahl der Kinder	Häufigkeit d. AT			
		1x	2x	3x	4x		1x	2x	3x	4x
Rh-Mhn	13	11	1	1	-	203	212	45	5	1
ABO-Mhn	106	100	6	-	-	16	14	2	-	-
kombinierter Rh- u. ABO-Mhn	6	5	1	-	-	-	-	-	-	-
Mhn durch seltene AK	1	1	-	-	-	14	13	1	-	-
Metab. HBÄ	16	12	4	-	-	90	75	13	2	-
Unklare HBÄ	102	97	5	-	-	93	86	6	1	-
Sonst.Urs.	2	2	-	-	-	14	10	3	1	-
zusammen	246	228	17	1	-	490	410	70	9	1

Tabelle 15: Gesamtzahl aller Kinder, bei denen Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz oder mit einem anderen Spenderblut vorgenommen wurden, und Zahl der Kinder mit nur einer oder mit zwei, drei und vier notwendigen Austauschtransfusionen aufgeschlüsselt nach AT-Ursachen.

Der Anteil der Kinder mit notwendigen Wiederholungsaustauschtransfusionen war bei den verschiedenen Austausch-
ursachen recht unterschiedlich, wie die Tabelle 16 zeigt.

Ursache für die AT	Anzahl der Kinder mit Wiederholungs-AT			
	O-Blut mit AB-S. absolut	in %	Spenderblut ohne AB-S. absolut	in %
Rh-Mhn	2	(15)	51	19
ABO-Mhn	6	6	2	(13)
Metab.HBA	4	(25)	15	17
Unklare HBÄ	5	5	7	8
Übrige Urs.	1	(11)	5	(18)
zusammen	18	7	80	16

Tabelle 16: Zahl der Kinder mit notwendigen Wiederholungsaustauschtransfusionen (absolut und prozentual) bei Verwendung von O-Blut mit AB-Substanz und einem Spenderblut ohne AB-Substanz, aufgeschlüsselt nach Austauschursachen. (Die prozentualen Anteile bei niedriger Gesamtzahl der wegen der entsprechenden Ursache mit einer Austauschtransfusion behandelten Kinder wurden in Klammern gesetzt)

Schließlich wurden auch die Kinder mit Wiederholungsaustauschtransfusionen nach dem Geburtsgewicht und dem Grad der Hyperbilirubinämie vor der Austauschtransfusion zu der Gesamtzahl aller AT-Kinder in diesen Gruppen in Beziehung gesetzt (Tabelle 17). Im Gegensatz zu dem Vorgehen in der Tabelle 14 wurden in der Tabelle 17 als Bezugswahlen für die prozentualen Anteile nicht die Zahl der Austauschtransfusionen sondern die der Kinder gewählt.

	AT mit O-Blut und AB-Substanz			AT mit Spenderblut ohne AB-S.		
	Gesamt- zahl d. Kinder	davon mit Wie- derholungs-AT absol.	in %	Gesamt- zahl d. Kinder	davon mit Wie- derholungs-AT absol.	in %
Geburtsgewicht ≤ 2500 g	26	4	15	112	17	15
Geburtsgewicht > 2500 g	220	14	6	378	63	17
Gesamtbilirubin ≥ 20,0 mg%	79	8	10	189	37	19
Gesamtbilirubin ≤ 19,9 mg%	167	10	6	301	43	14

Tabelle 17: Gesamtzahl der Kinder und Zahl derer mit Wiederholungsaustauschtransfusionen (absolut und prozentual) bei Verwendung von O-Blut mit AB-Substanz und Spenderblut ohne AB-Substanz, aufgeschlüsselt nach dem Geburtsgewicht der Kinder und dem Gesamtbilirubinwert vor der ersten Austauschtransfusion.

Letztlich konnte bei der Aufschlüsselung nach Jahrgängen von 1960 bis 1966 eine abnehmende Frequenz notwendiger Wiederholungsaustauschtransfusionen festgestellt werden. Diese Beobachtung beschränkt sich auf die Austauschtransfusionen ohne AB-Substanz. Bei den Austauschtransfusionen mit AB-Substanz blieb der Anteil mit Ausnahme des Jahres 1963 in allen Jahren nahezu konstant (Tabelle 18).

Jahrgang	Anteil der Kinder mit Wiederholungs-AT bei Verwendung von	
	O-Blut mit AB-Substanz	Spenderblut ohne AB-S.
1960	+)	33 %
1961	+)	17 %
1962	8 %	22 %
1963	0 %	18 %
1964	8 %	11 %
1965	10 %	19 %
1966	7 %	9 %

+) 1960 und 1961 wurden noch keine Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz durchgeführt

Tabelle 18: Anteile der Kinder mit Wiederholungsaustauschtransfusionen an der Gesamtzahl aller AT-Kinder in den Jahren 1960-66 bei der Verwendung von O-Blut mit AB-Substanz oder einem Spenderblut ohne AB-Substanz

4.39 Anämie nach der Austauschtransfusion

Für das letzte Kapitel des statistischen Untersuchungsteils, in dem Grad und Geschwindigkeit der Ausbildung einer posttransfusionellen Anämie in den Untersuchungsgruppen verglichen werden sollten, wurden nur die Kinder der Jahrgänge 1965-66 herangezogen. Ende des Jahres 1962 waren Umstellungen in der Methode der Hämoglobinbestimmung und der Erythrozytenzählung erfolgt und es war auch zu dieser Zeit erst mit der routinemäßigen Bestimmung des Hämatokritwertes begonnen worden. Da der Vergleich nur auf Werte beschränkt werden soll, die nach der gleichen Methode bestimmt worden waren, wurde auf die bei den Kindern der Jahrgänge 1960-62 gefundenen Hämoglobin- und Erythrozytenwerte verzichtet.

Hämoglobin, Erythrozyten und Hämatokrit waren nach folgenden Methoden bestimmt worden:

Hämoglobin als Cyan-Hämoglobin auf einem Eppendorf-Photometer (Filter 546);

Erythrozyten durch Zählung in einem Automaten ("Cellooskop", Firma Ljungberg);

Hämatokrit durch Zentrifugation kapillarblutgefüllter heparinisierten Glaskapillaren auf einer Mikrohämatokrit-Zentrifuge.

Von 1965-66 waren bei 600 Kindern Austauschtransfusionen vorgenommen worden. Während des stationären Aufenthaltes wurden bei diesen Kindern innerhalb des Zeitraumes von einem Tag bis drei Wochen nach der einzigen bzw. der letzten Austauschtransfusion 1076 Hämoglobinwerte, 1020 Erythrozytenwerte und 967 Hämatokritwerte bestimmt. Da die durchschnittliche Beobachtungszeit der Kinder nach der Austauschtransfusion 10-14 Tage betrug, entfielen 85% der Werte auf die beiden ersten Wochen und nur 15% auf die dritte Woche.

Abzüglich der 9 innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Austauschtransfusion verstorbenen Kinder konnten von 558 Kindern, bei denen zur Austauschtransfusion ein blutgruppengleiches Spenderblut bzw. ein Blut ohne AB-Substanz verwendet worden war, die "roten Blutwerte" mit denen von 255 Neugeborenen, die bei der Austauschtransfusion O-Blut mit AB-Substanz erhalten hatten, verglichen werden.

Für den Vergleich der beiden Kollektive wurden die Mittelwerte von Hämoglobin, Erythrozyten und Hämatokrit während 21 Tagen nach der Austauschtransfusion errechnet. Da für einige Tage die Zahl der gegebenen Einzelwerte klein war, wurden, abgesehen vom 1., 8. und 9. Tag nach der Austauschtransfusion, in beiden Kollektiven sechs Gruppen von je drei Tagen zusammengefaßt.

Die Standardabweichung des Mittelwertes wurde nach folgender Formel errechnet:

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n (n - 1)}}$$

$s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung des Mittelwertes

x_i = Beobachtungs- bzw. Meßwert

$\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert

n = Zahl der Beobachtungen

Die Ergebnisse der Berechnungen für die Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte von Hämoglobin, Erythrozyten und Hämatokrit bei Neugeborenen bis drei Wochen nach der Austauschtransfusion mit und ohne Verwendung von AB-Substanz sind in den folgenden Tabellen 19-21 und den Abbildungen 3-5 dargestellt.

Hämoglobin in g%

Tag nach der AT	AT mit AB-Substanz			AT ohne AB-Substanz		
	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
1.	87	16,2	0,3	132	16,4	0,3
2. - 4.	39	16,1	0,5	95	15,4	0,3
5. - 7.	50	14,9	0,4	82	14,5	0,3
8.	40	14,8	0,5	38	14,4	0,5
9.	32	14,8	0,5	36	13,9	0,4
10.-12.	59	14,1	0,4	120	13,7	0,2
13.-15.	28	13,7	0,5	55	13,0	0,3
16.-18.	22	12,4	0,6	45	11,7	0,3
19.-21.	28	11,3	0,4	48	11,3	0,3

Tabelle 19:

Hämoglobin (Anzahl der Meßwerte, Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes) bei 591 Neugeborenen im Verlauf von drei Wochen nach Austauschtransfusion mit und ohne Verwendung von AB-Substanz

Erythrozyten in Millionen / mm³

Tag nach der AT	AT mit AB-Substanz			AT ohne AB-Substanz		
	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
1.	87	4,6	0,08	131	4,8	0,08
2. - 4.	38	4,6	0,15	94	4,5	0,09
5. - 7.	49	4,3	0,12	79	4,3	0,09
8.	38	4,4	0,06	37	4,3	0,16
9.	32	4,2	0,15	36	4,1	0,11
10.-12.	58	4,1	0,11	119	4,0	0,07
13.-15.	26	4,1	0,18	55	3,9	0,09
16.-18.	21	3,8	0,13	45	3,6	0,09
19.-21.	28	3,5	0,09	47	3,5	0,09

Tabelle 20:

Erythrozyten (Anzahl der Meßwerte, Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes) bei 591 Neugeborenen im Verlauf von 3 Wochen nach Austauschtransfusionen mit und ohne Verwendung von AB-Substanz

Hämatokrit in %

Tag nach der AT	AT mit AB-Substanz			AT ohne AB-Substanz		
	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
1.	87	47	1,0	150	47	0,8
2.- 4.	39	46	1,5	92	45	1,0
5. - 7.	49	44	1,3	78	42	0,8
8.	40	44	1,5	56	42	1,4
9.	30	43	1,5	36	40	1,3
10.-12.	56	41	1,1	100	39	0,7
13.-15.	23	40	1,5	48	37	1,3
16.-18.	20	37	1,4	37	35	0,9
19.-21.	27	35	1,1	39	34	1,0

Tabelle 21:

Hämatokrit (Anzahl der Meßwerte, Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes) bei 591 Neugeborenen im Verlauf von 3 Wochen nach Austauschtransfusionen mit und ohne Verwendung von AB-Substanz

Hämoglobin in g%

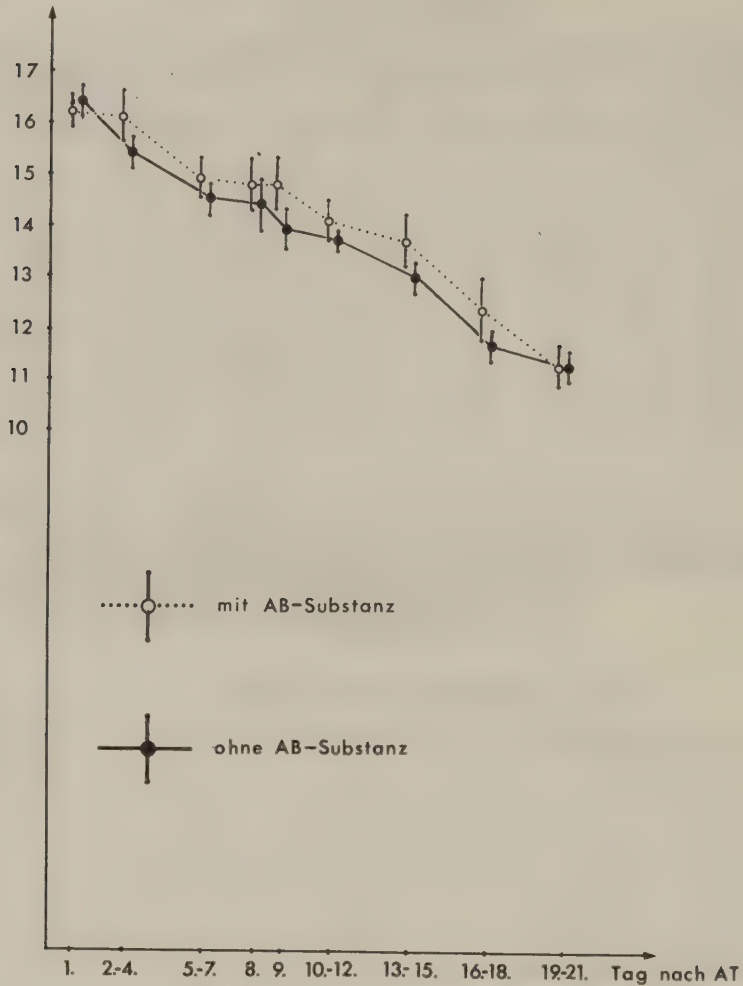


Abbildung 3: Hämoglobin (Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes) bei 591 Neugeborenen im Verlauf von 3 Wochen nach Austauschtransfusion mit und ohne Verwendung von AB-Substanz.

Abszisse: Tag nach der Austauschtransfusion

Ordinate: Hämoglobinwert in g%

Erythrozyten in Millionen/mm³

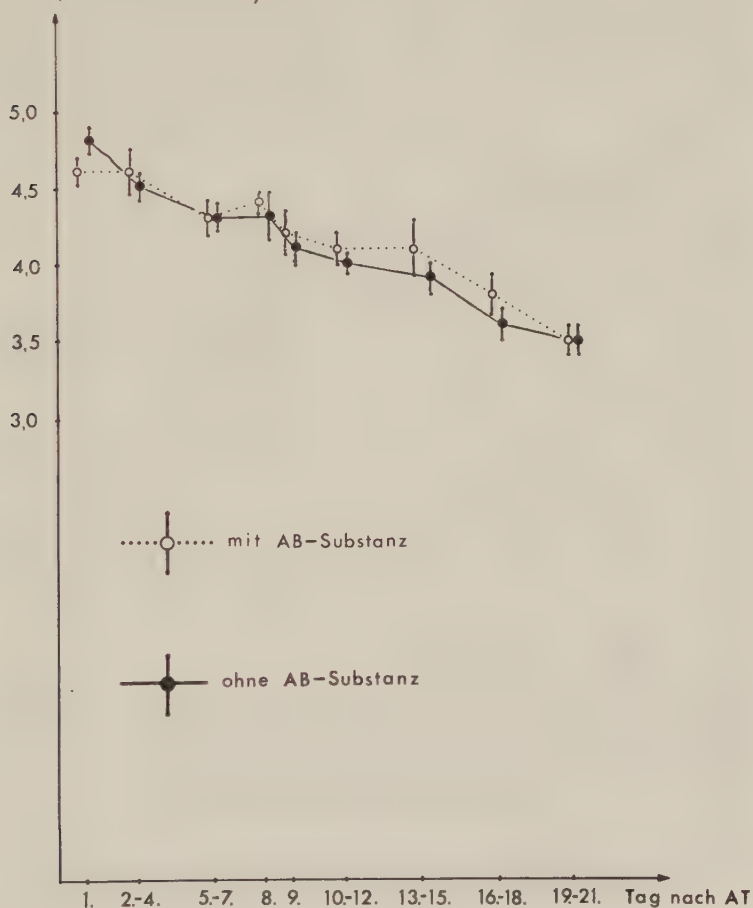


Abbildung 4: Erythrozyten (Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes) bei 591 Neugeborenen im Vergleich von 3 Wochen nach Austauschtransfusion mit und ohne Verwendung von AB-Substanz
Abszisse: Tag nach der Austauschtransfusion
Ordinate: Erythrozyten in Millionen/mm³

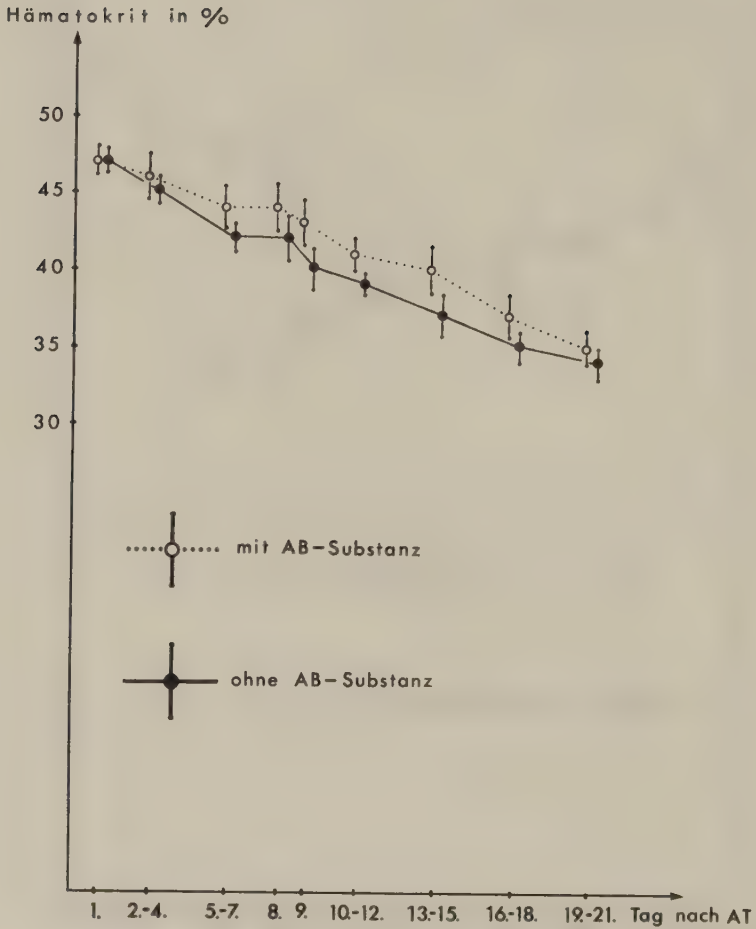


Abbildung 5: Hämatokrit (Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes) bei 591 Neugeborenen im Verlauf von 3 Wochen nach Austauschtransfusion mit und ohne Verwendung von AB-Substanz
Abszisse: Tag nach der Austauschtransfusion
Ordinate: Hämatokrit in %

Die Differenz zwischen den Mittelwerten des 1.Tages und 19.-21.Tages ergibt ein Maß für den Grad der Anämisierung der Kinder nach der Austauschtransfusion. In der Tabelle 22 wurde für beide Kollektive dieser Verlust an Hämoglobin und Erythrozyten und der Abfall des Hämatokritwertes im Verlauf von 3 Wochen (genauer 20 Tagen) nach der Austauschtransfusion zusammengestellt.

	Absinken der Werte vom 1.-20.Tag nach			
	AT mit AB-Substanz		AT ohne AB-Substanz	
	absolut	in %	absolut	in %
Hämoglobin in g%	4,9 (0,26/24h)	50	5,1 (0,27/24h)	31
Erythrozyten in Mill/mm ³	1,1 (0,06/24h)	24	1,3 (0,07/24h)	27
Hämatokrit in %	12 (0,6/24h)	26	13 (0,7/24h)	28

Tab. 22: Absinken der Mittelwerte (absolut und in Prozent des Ausgangswertes) von Hämoglobin, Erythrozyten und Hämatokrit im Verlauf von 20 Tagen nach Austauschtransfusionen mit und ohne Verwendung von AB-Substanz bei sämtlichen von 1963-66 behandelten Kindern.

In der gleichen Weise, in der Mittelwerte und Standardabweichungen des Mittelwertes von Hämoglobin, Erythrozyten und Hämatokrit bei sämtlichen AT-Kindern errechnet wurden, wurden diese Werte noch einmal gesondert bei allen Kindern nach Austauschtransfusionen wegen unklarer Hyperbilirubin-

ämie ermittelt. Bei diesen Kindern - 102 hatten bei der Austauschtransfusion O-Blut mit AB-Substanz erhalten, bei 86 Kindern war ein Spenderblut ohne AB-Substanz verwendet worden - waren während der 3 Wochen nach der Austauschtransfusion 303 Hämoglobinwerte, 294 Erythrozytenwerte und 283 Hämatokritwerte bestimmt worden. Für mehrere Tage ergab sich dabei nur eine geringe Zahl von Einzelwerten. Es wurden deshalb für eine Berechnung zuverlässigerer Mittelwerte mehrere Gruppen von Tagen zusammengefaßt, so daß z.B. aus den Einzelwerten der ganzen dritten Woche nur ein Mittelwert errechnet wurde. Diese Werte bei den Kindern mit einer unklaren Hyperbilirubinämie beider Vergleichsgruppen finden sich in den Tabellen 23-25 und den Abbildungen 6-8.

Hämoglobin in g%

nach Austauschtransfusionen wegen unklarer HBÄ

Tag nach der AT	AT mit AB-Substanz			AT ohne AB-Substanz		
	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
1.	34	15,9	0,5	28	15,7	0,5
2. - 6.	24	16,1	0,6	29	14,9	0,5
7. + 8.	30	14,4	0,5	20	14,6	0,7
9. + 10.	23	14,0	0,7	15	14,5	0,7
11. - 14.	26	14,2	0,6	29	13,9	0,4
15. - 21.	26	12,0	0,5	19	10,9	0,5

Tabelle 23:

Hämoglobin (Anzahl der Meßwerte, Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes) bei 188 Neugeborenen mit einer unklaren Hyperbilirubinämie (HBÄ) im Verlauf von 3 Wochen nach Austauschtransfusionen mit und ohne Verwendung von AB-Substanz

Erythrozyten in Millionen / mm³

nach Austauschtransfusionen wegen unklarer HBA

Tag nach der AT	AT mit AB-Substanz			AT ohne AB-Substanz		
	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
1.	34	4,5	0,12	28	4,6	0,17
2. - 6.	23	4,6	0,13	29	4,4	0,18
7. + 8.	28	4,3	0,12	18	4,3	0,20
9. + 10.	23	4,1	0,18	15	4,0	0,18
11. - 14.	24	4,2	0,13	29	4,2	0,13
15. - 21.	25	3,6	0,15	18	3,4	0,07

Tabelle 24: Erythrozyten (Anzahl der Meßwerte, Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes) bei 188 Neugeborenen mit einer unklaren Hyperbilirubinämie im Verlauf von drei Wochen nach Austauschtransfusionen mit und ohne Verwendung von AB-Substanz

Hämatokrit in %

nach Austauschtransfusionen wegen unklarer HBÄ

Tag nach der AT	AT mit AB-Substanz			AT ohne AB-Substanz		
	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
1.	33	46	1,5	26	45	1,2
2. - 6.	24	47	1,7	29	43	1,6
7. + 8.	29	44	1,3	19	42	1,7
9. + 10.	23	41	2,0	14	41	2,0
11. - 14.	24	42	1,6	24	41	1,3
15. - 21.	25	36	0,6	13	32	1,5

Tabelle 25: Hämatokrit (Anzahl der Meßwerte, Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes) bei 188 Neugeborenen mit einer unklaren Hyperbilirubinämie im Verlauf von 5 Wochen nach Austauschtransfusionen mit und ohne Verwendung von AB-Substanz

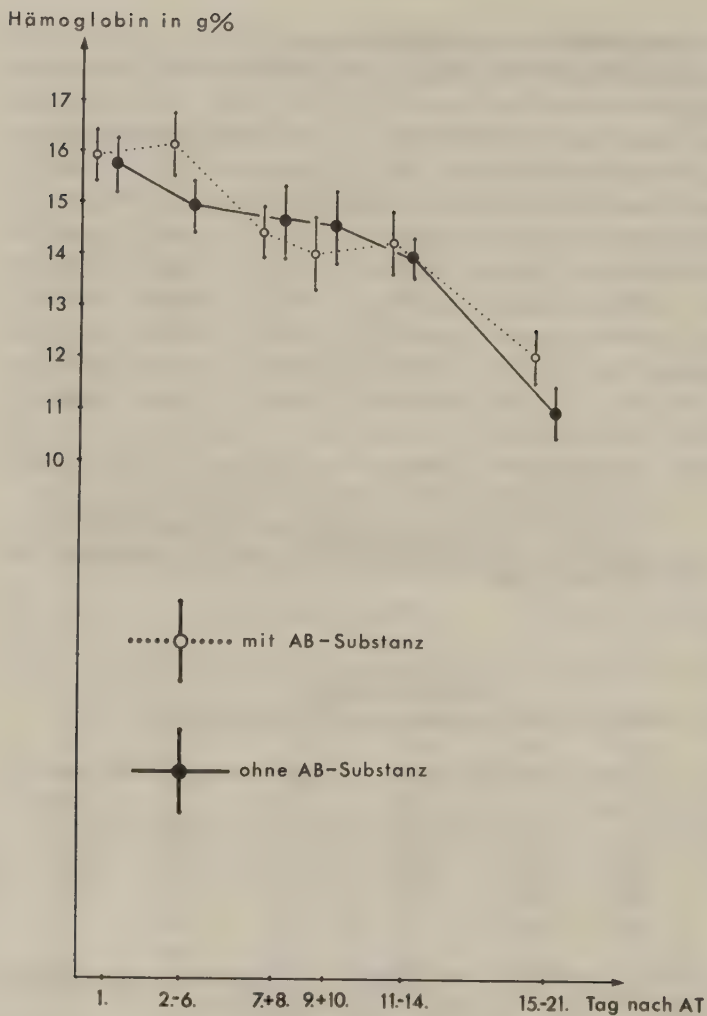


Abbildung 6: Hämoglobin (Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes) bei 188 Neugeborenen mit einer unklaren Hyperbilirubinämie im Verlauf von 3 Wochen nach Austauschtransfusionen mit und ohne Verwendung von AB-Substanz
 Abszisse: Tag nach der Austauschtransfusion
 Ordinate: Hämoglobin in g%

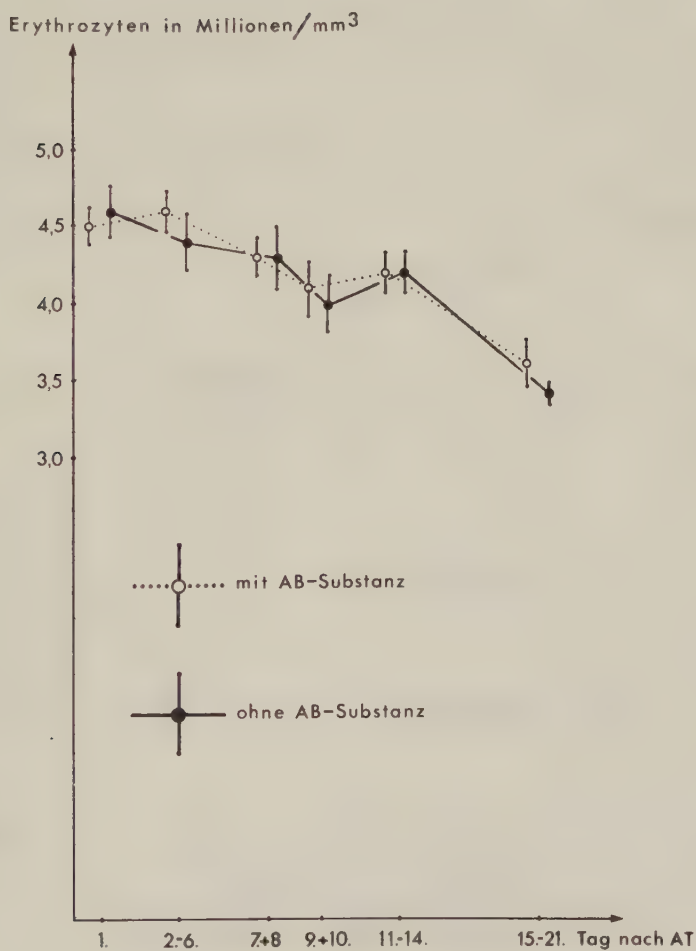


Abbildung 7: Erythrozyten (Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes) bei 188 Neugeborenen mit einer unklaren Hyperbilirubinämie im Verlauf von 3 Wochen nach Austauschtransfusionen mit und ohne Verwendung von AB-Substanz. Abszisse: Tag nach der Austauschtransfusion Ordinate: Erythrozyten in Millionen/mm³

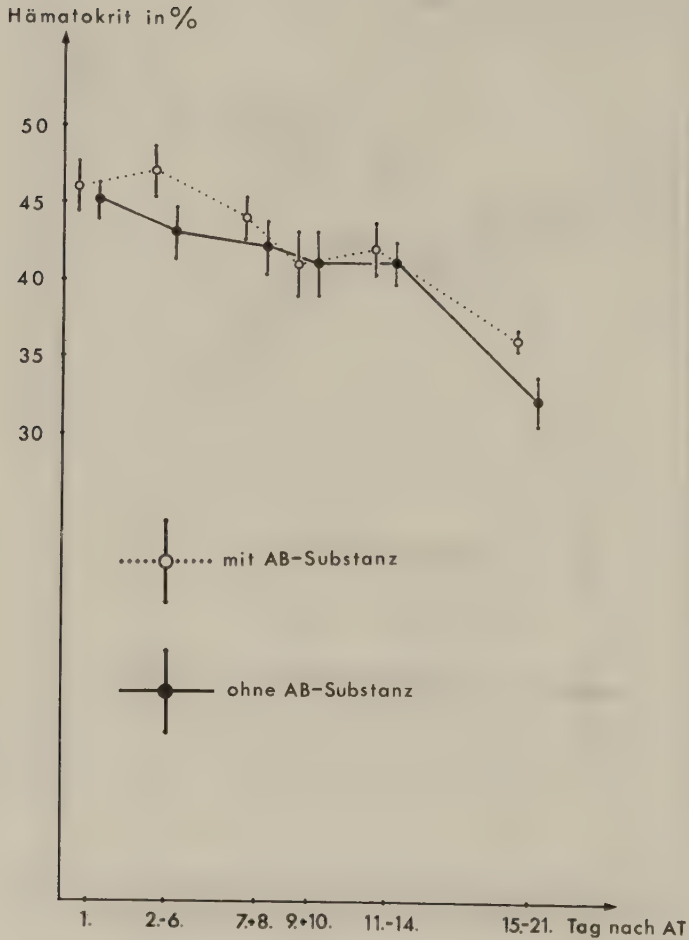


Abbildung 8: Hämatokrit (Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes) bei 188 Neugeborenen mit einer unklaren Hyperbilirubinämie im Verlauf von 5 Wochen nach Austauschtransfusionen mit und ohne Verwendung von AB-Substanz. Abszisse: Tag nach der Austauschtransfusion Ordinate: Hämatokrit in %

Die Differenz zwischen den Mittelwerten des 1. Tages und des 15. bis 21. Tages nach Austauschtransfusionen wegen unklarer Hyperbilirubinämie ist für diese Kinder in Tabelle 26 dargestellt. Bei einem Vergleich mit den Werten der Tabelle 22 ist zu berücksichtigen, das hier ein um 2 Tage kürzerer Zeitraum erfaßt wurde, da der letzte Mittelwert jeweils aus den Einzelwerten des 15.-21. Tages errechnet wurde und somit rechnerisch auf den 18. Tag zu beziehen ist.

	Absinken der Werte vom 1.-18. Tag nach AT bei Kindern mit einer unklaren Hyperbilirubinämie			
	AT mit AB-Substanz		AT ohne AB-Substanz	
	absolut	in %	absolut	in %
Hämoglobin in g%	5,9 (0,23/24h)	25	4,8 (0,28/24h)	31
Erythrozyten in Mill/mm ³	0,9 (0,05/24h)	20	1,2 (0,07/24h)	36
Hämatokrit in %	10 (0,6/24h)	22	13 (0,8/24h)	29

Tabelle 26:

Absinken der Mittelwerte (absolut und in Prozent des Ausgangswertes) von Hämoglobin, Erythrozyten und Hämatokrit im Verlauf von 18 Tagen nach Austauschtransfusionen mit oder ohne Verwendung von AB-Substanz bei Kindern mit einer unklaren Hyperbilirubinämie.

4.4 D i s k u s s i o n

4.41 Allgemeine Betrachtung

Als Gesamtergebnis der s t a t i s t i s c h e n Untersuchungen kann festgestellt werden, das eine Gefährdung des Neugeborenen durch die Verwendung der AB-Substanz bei der Austauschtransfusion nicht nachzuweisen ist.

Diese aus statistischen Untersuchungen gewonnene Aussage bezieht sich auf den Zeitraum der Austauschtransfusion und der folgenden stationären Beobachtungszeit der Kinder und schließt unter dem Begriff der Gefährdung die Letalität und Komplikationen bei oder nach der Austauschtransfusion und die Gefahr durch die Notwendigkeit wiederholter Austauschtransfusionen oder die durch starke Nachanämisierung ein.

Da dieses Ergebnis durch Vergleich des Verlaufes von Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz auf der einen Seite und Austauschtransfusionen mit einem Spenderblut ohne Zusatz von AB-Substanz auf der anderen Seite gewonnen wurde und damit zwei Kollektive verglichen wurden, die auf Grund der eingeschränkten Indikationen für den Einsatz von O-Blut und AB-Substanz nicht auslesefrei waren, soll zunächst auf die Bedingungen eingegangen werden, die möglicherweise neben der AB-Substanz Einfluß auf den Verlauf der Austauschtransfusion und der nachfolgenden Zeit nehmen konnten. Dabei konnten zwei Gruppen von Faktoren unterschieden werden:

1. Durch die Therapie gegebene Faktoren, wie Indikationsstellung zur Austauschtransfusion, Austauschmethode und Art des verwendeten Spenderblutes.
2. Durch das Kind gegebene Faktoren, wie vorliegende Erkrankung (AT-Ursache), Grad der Hyperbilirubinämie vor der Austauschtransfusion, Geburtsgewicht als Anhalt für die Reife des Kindes und Lebensalter des Kindes bei der Austauschtransfusion.

Zunächst kann zu den zuerst genannten Faktoren festgestellt werden, daß Indikationsstellung zur Austauschtransfusion, Austauschmethode und Art des verwendeten Spenderblutes im ganzen untersuchten Zeitraum gleichgeblieben waren, so daß alle Austauschtransfusionen, die mit und die ohne AB-Substanz, unter gleichen äußeren Bedingungen durchgeführt wurden. War die Indikation zur Austauschtransfusion wegen absoluter oder relativer Hyperbilirubinämie (Poláček-Kurve!) gestellt, so gab es keine Kontraindikationen, z.B. bestimmte bereits vorgeschädigte Kinder oder sehr unreife Frühgeborene von der Austauschtransfusion auszuschließen. Denn nach unserer Meinung ist eine lege artis durchgeführte Austauschtransfusion auch für ein bereits vorgeschädigtes Kind kein unzumutbarer Eingriff, und wir stimmen mit der Ansicht von FISCHER und SCHAFER überein, daß "das Risiko eines Kernikterus sehr viel größer als dasjenige der Austauschtransfusion selbst" ist. Auch die Austauschmethode mit Katheterisierung der Nabelvene, Menge des ausgetauschten Blutes, Größe der einzelnen Austauschschritte, Geschwindigkeit der Ein- und Ausfuhr und Dauer der ganzen Austauschtransfusion war jeweils für Frühgeborene und reife Kinder die gleiche, so daß dadurch gegebene Gefahren wie Auslösung vegetativer Reflexmechanismen durch mechanischen Katheterreiz oder Überlastung des Herzens durch ein- und ausfuhrbedingte Druck- und Volumenschwankungen (PFEFFER, NADAS und KEVY sowie HINTZE) für alle Kinder in gleicher Weise bestanden.

Dadurch, daß ausschließlich ACD-Konservenblut verwendet wurde, welches trotz Calcium-Substitution bei der Transfusion zu Hypocalciämie, Hyperkaliämie und metabolischer Acidose (STUR) führen kann, waren für alle Kinder in gleicher Weise weitere Gefahren gegeben. Wenn auch in der Regel diese Elektrolyt- und Säure-basenverschiebungen vom Neugeborenen gut kompensiert werden können (STUR), so mag jedoch bei

manchem vorgeschädigten Kind (Asphyxie, Aspiration, Atelektasen, Unreife) der Kompensationsmechanismus nicht mehr ausgereicht haben, um mit diesen Belastungen fertig zu werden. Die von uns geübte Calcium-Substitution von 2 ml 10-prozentiger Calciumglukonatlösung pro 60 ml Blut liegt nach der Umfrage von STUR an der oberen Grenze dessen, was in den meisten Austauschzentren gegeben wird, und entspricht der von SCHELLONG angegebenen optimalen Substitution von 3 - 4 ml 10-prozentiger Calciumglukonatlösung auf 100 ml Blut.

Betrachten wir die sog. kindlichen Faktoren, die Einfluß auf den Verlauf der Austauschtransfusion nehmen können, so muß die bei dem Kind vorliegende Erkrankung (AT-Ursache) wohl als der wichtigste Faktor angesehen werden. Vergleicht man die sieben in der Arbeit unterschiedenen AT-Ursachen, so gilt unbestrittenermaßen der Rh-Mhn als die Erkrankung, bei der wegen der meist starken Sensibilisierung und folglich Hämolyse am ehesten mit Vorschädigungen und dadurch mit Komplikationen bei der Austauschtransfusion zu rechnen ist, was durch die Ergebnisse (Tabellen 8, 12 und 15) bestätigt wird. Danach sind die Austauschtransfusionen bei metabolischer Hyperbilirubinämie am stärksten mit Zwischenfällen belastet, da definitionsgemäß diese Hyperbilirubinämie Frühgeborene und unreife Kinder betrifft, die wegen ihrer Unreife auch noch durch andere Gefahren als durch die einer Hyperbilirubinämie bedroht sind. Es folgen dann der ABO-Mhn, die unklare Hyperbilirubinämie und alle übrigen Austauschursachen, die in der Regel nicht zu den gleichen Vorschädigungen der Kinder führen wie ein Rh-Mhn, doch können z.B. auch beim ABO-Mhn sehr starke Hyperbilirubinämien mit Werten über 30 mg%, ja sogar 40 mg% Gesamtbilirubin beobachtet werden, so daß ein ABO-Mhn klinisch nicht immer leichter als ein Rh-Mhn verlaufen muß. Mit dem Grad der Hyperbilirubinämie ist ein weiterer kindlicher Faktor ange-

sprochen, der zwar eine Folge der vorliegenden Erkrankung ist, der aber für sich allein schon den Verlauf einer Austauschtransfusion mitbestimmen kann. Denn es ist sicher nicht unerheblich, ob z.B. eine Austauschtransfusion wegen eines Mhn bei einem Bilirubinwert von 10 mg% oder einem solchen von 40 mg% durchgeführt wird. Als übrige Faktoren, die den AT-Verlauf mitbeeinflussen können, müssen das Geburtsgewicht als Ausdruck der Reife und das Lebensalter bei der Austauschtransfusion angesehen werden. Frühgeborene, die nicht nur innerhalb des Krankheitsbildes der metabolischen Hyperbilirubinämie zu finden sind, waren bei der Austauschtransfusion gefährdeter als reife Neugeborene, und bei Austauschtransfusionen am 1. Lebenstag eines Kindes, dem Tag in seinem Leben, an dem Mortalität und Morbidität am höchsten sind, waren mehr Zwischenfälle zu erwarten als an späteren Lebenstagen.

Mit der eingeschränkten Indikation für den Einsatz von O-Blut mit AB-Substanz ergab es sich, daß bei der Bildung der beiden Kollektive, die verglichen wurden, eine Zusammensetzung zustande kam, die das Kollektiv der Austauschtransfusionen mit einem Spenderblut ohne AB-Substanz in seiner Ausgangssituation stärker belastete als das Vergleichskollektiv (s. Tabellen 6 und 7). Diese Belastung ergab sich aus der großen Zahl der Kinder mit einem Rh-Mhn, dem großen Anteil der Frühgeborenen sowie den relativ und absolut größeren Zahlen von Austauschtransfusionen am 1. Lebenstag und bei Bilirubinwerten über 20 mg%.

Eine andere Zusammenstellung der Kollektive, z.B. die Beschränkung des Vergleichs auf Austauschtransfusionen mit gleicher Ursache aber mit unterschiedlichem Spenderblut ist jedoch, wenn man ein größeres Material vergleichen will, nicht möglich, da bei keiner dieser Erkrankungen, abgesehen von der unklaren Hyperbilirubinämie, die Zahlen der Aus-

tauschtransfusionen mit u n d die der Austauschtransfusionen ohne Verwendung von AB-Substanz gleich groß oder überhaupt groß genug sind, um sie miteinander vergleichen und verwertbare Aussagen machen zu können (Tabelle 6).

Es wird also bei dem Vergleich beider Gesamtkollektive zu berücksichtigen sein, daß die Austauschtransfusionen ohne AB-Substanz häufig unter ungünstiger-n Vorbedingungen begonnen wurden als die Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz, wenn letztere in den folgenden Kapiteln über die Letalität, die nicht letalen Komplikationen, die Häufigkeit der Wiederholungsaustauschtransfusionen und die Nachanämisierung günstiger abschneiden.

Im Einzelfall gibt jedoch die Analyse der klinisch angenommenen Todesursache, des Obduktionsergebnisses und der beobachteten Komplikationen fast immer die Möglichkeit, zu entscheiden, ob Tod und Komplikation eine Folge der Austauschtransfusion und damit möglicherweise des verwendeten Spenderblutes sind oder ob dafür eine bereits bestehende Vorschädigung des Kindes verantwortlich zu machen ist.

In den Kapiteln über die Wiederholungsaustauschtransfusionen und die Nachanämisierungen sind die Einflüsse außerhalb der des Spenderblutes auf die beiden Gesamtkollektive weniger leicht zu beurteilen, so daß in diesen beiden Kapiteln die Ergebnisse in der Untergruppe der unklaren Hyperbilirubinämien den größten Aussagewert besitzen, weil hier eine etwa gleichgroße Gesamtzahl von Austauschtransfusionen und gleiche Ausgangssituation gegeben sind.

4.42 Letalität

Die Letalität der Kinder, die in den Jahren 1960-66 an unserer Klinik mit einer oder mehreren Austauschtransfusionen behandelt wurden, betrug 3,8%, d.h. von 736 Kindern starben während der stationären Beobachtungszeit 27. Damit lag die Letalität dieser Kinder knapp doppelt so hoch, wie die aller lebendgeborenen Kinder in den ersten vier Lebenswochen, die im Jahre 1963 für die Bundesrepublik Deutschland von CZERPAK und HANSLUWKA mit 2% angegeben wird. Diese Übersterblichkeit wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß 19% der 736 AT-Kinder Frühgeborene waren (normaler Anteil der Frühgeborenen unter allen Lebendgeborenen etwa 10%) und daß es sich insgesamt um eine Auswahl kranker, d.h. mit einer Hyperbilirubinämie erkrankter, Kinder handelte. Keinesfalls aber kann die erhöhte Zahl von Todesfällen dem Eingriff "Austauschtransfusion" zur Last gelegt werden. Denn wie die genaue Analyse der Todesursachen ergibt, konnte nur in zwei Fällen die Austauschtransfusion selbst für den Tod der Kinder verantwortlich gemacht werden. Im ersten Fall kam es trotz verträglicher Kreuzprobe mit beiden verwendeten Spenderblutkonserven, die keine AB-Substanz enthielten, bei dem Kind gegen Ende der Austauschtransfusion zu einem Transfusionszwischenfall mit Schocksymptomen. In den folgenden Stunden und Tagen traten schwere innere und äußere Blutungen infolge Störungen im Gerinnungssystem auf. Nach vorübergehender Besserung kam es in den folgenden Wochen zu einer zunehmenden Niereninsuffizienz, der das Kind im Alter von 5 Wochen erlag. Eine Sektion fand nicht statt.

Beim zweiten Kind trat während der Austauschtransfusion plötzlich ein irreversibler Herzstillstand auf. Die Sektion ergab eine ausgeprägte Anämie aller Organe und sonst keinen auffälligen pathologisch-anatomischen Befund. Als Todesursache

muß hier möglicherweise ein Volumenmangelschock oder reflektorischer Herzstillstand infolge zu großer Einzelblutentnahme oder infolge eines Bilanzierungsfehlers angenommen werden.

Bei 736 Kindern mit 840 Austauschtransfusionen ergeben diese zwei Todesfälle eine die Austauschtransfusion belastende Letalität von nur 0,3%. Damit liegen unsere Zahlen im unteren Bereich der von anderen Autoren angegebenen Austausch-Letali-tätswerte: BOGGS und WESTPHAL (1960) 7,5%; DORTMANN, KÜSTER und STAPPER (1967) 7%; HEMPEL und BREIDENBACH (1958) 7,4%; VAN PRAAGH (1961) 3% pro AT, 4% pro Patient; FISCHER und WITTE (1960, unbereinigte Statistik) 2,3%; FISCHER und SCHÄFFER (1961, bereinigte Statistik) 0%. Diese recht unterschiedlichen Angaben kommen dadurch zustande, daß manche Autoren offenbar gereinigte Statistiken veröffentlichen und andere demgegenüber die Gesamtzahl aller Todesfälle während oder nach der Austauschtransfusion ohne Rücksicht auf den ursächlichen Zusammenhang angeben, wobei darauf nicht immer ausdrücklich hingewiesen wird. Ein weiterer Grund ist der, daß die Angaben z.T. noch aus früheren Jahren stammen. So ließ sich auch in Gießen von 1960-66 ein deutlicher Rückgang der Sterblichkeit bei AT-Kindern feststellen (Tabelle 11). Dies ist aber nicht etwa die Folge einer mit den Jahren verbesserten Austauschtechnik. Die scheinbare Belastung des Eingriffs in den ersten Berichtsjahren kommt dadurch zustande, daß in dieser Zeit noch eine große Anzahl von Kindern mit einem bereits manifesten Kernikterus in die Klinik eingeliefert wurde; in den letzten Jahren war dies jedoch kaum noch der Fall. Dieses Ergebnis kann als ein Erfolg der allgemeinen publikatorischen Aufklärung über die Gefahren der Neugeborenenhyperbilirubinämie und auch als Erfolg der Fortbildungslehrgänge der Gießener Universitäts-Frauenklinik über das Thema "Morbus haemolyticus neonatorum" für die in unserem Einzugsgebiet tätigen Geburtshelfer und praktischen Ärzte gewertet werden. Ein Großteil der mit den Zeichen eines

Kernikterus eingelieferten Kinder, die dennoch einer Austauschtransfusion unterzogen wurden, starb häufig trotz und nicht wegen dieses Eingriffes. Klammert man diese Todesfälle an Kernikterus aus, so ist die Letalität von 1960-66 mit jährlich etwa 5% gleichgeblieben. Neben diesen Todesfällen infolge Kernikterus (7 Fälle), die sich bei uns allein auf die Erkrankungen an einem Rh-Mhn beschränkten, war eine weitere cerebrale Störung, nämlich die intrakranielle Blutung, eine der Haupttodesursachen bei AT-Kindern (Tabelle 9). Diese intrakraniellen Blutungen wurden in der Hauptsache bei Frühgeborenen beobachtet. Ausschließlich Frühgeborene betraf dann auch die nächsthäufigste Todesursache, die Pneumonie. Da sich unter den übrigen verstorbenen Kindern noch weitere Frühgeborene befanden, stellten diese mehr als 50% aller Todesfälle bei AT-Kindern (14 bei 27) und die Letalität aller Frühgeborenen mit Austauschtransfusionen betrug somit 10% (gleich 14 Todesfälle auf 138 Frühgeborene), gegenüber 13 Todesfällen bei 598 reifen Neugeborenen, was einer Letalität von 2% entspricht (Tabelle 10).

Bemerkenswert ist, daß bei Kindern mit einem ABO-Mhn überhaupt kein Todesfall und bei Kindern mit einer unklaren Hyperbilirubinämie nur ein Todesfall im zeitlichen Zusammenhang mit der Austauschtransfusion beobachtet werden konnte (Tabelle 8).

So wird schließlich verständlich, daß bei einem Vergleich, das Kollektiv der Kinder, deren Austauschtransfusionen mit einem Spenderblut ohne AB-Substanz durchgeführt wurden, schlechter abschneiden mußte als das der Kinder mit AB-Substanz, da das Kollektiv ohne AB-Substanz 97% aller Kinder mit einem Rh-Mhn und 80% aller Frühgeborenen enthielt (Tabellen 8 und 10).

Die zwei Kinder, die nach einer Austauschtransfusion mit O-Blut und AB-Substanz starben, waren beide sehr unreife Frühgeborene, deren Todesursachen, Pneumonie und Verdacht

auf Hirnblutung, nicht mit der AT in Verbindung gebracht werden können, auch wenn in beiden Fällen die Diagnose nur klinisch festgestellt wurde und keine Obduktion stattfand.

Es läßt sich also abschließend feststellen, daß die Verwendung von AB-Substanz bei der AT des Neugeborenen keinen Einfluß auf die Letalität hatte.

4.43 Komplikationen

Während es keine Schwierigkeit war, alle tödlichen Komplikationen bei AT-Kindern zu erfassen und festzustellen, ob diese in ursächlichem Zusammenhang mit der Austauschtransfusion standen, war die vollständige Ermittlung der Zahl und Ursachen aller nicht letalen Komplikationen während oder nach Austauschtransfusionen wesentlich problematischer.

Wie STUR (1965) das Ergebnis seiner internationalen Rundfrage über "Indikation und Technik der Austauschtransfusion" zusammenfaßt, wird als eine der wichtigsten Maßnahmen zur Verhütung von Zwischenfällen die exakte Überwachung des Kindes während der Austauschtransfusion angesehen. Nicht nur bei uns stößt diese "exakte Überwachung" dadurch auf Schwierigkeiten, daß es dem mit der Austauschtransfusion befaßten Arzt aus Gründen der Asepsis (sterile Abdeckung des Kindes, sterile Handschuhe und Kittel des Arztes) nicht möglich ist, laufende Kontrollen der Pulsqualität oder der Herztätigkeit vorzunehmen. In Gießen ist der Arzt, der die Austauschtransfusion durchführt, darauf angewiesen, da er bei dem Kind wegen der sterilen Abdeckung nur den Kopf und das Gebiet um den Nabel sehen kann, auf die Hautfarbe und die Atmung zu achten und damit die Vitalfunktionen zu beurteilen. Steht er hierbei auffällige Abweichungen fest, wird er unter Außerachtlassung der Sterilität gegebenenfalls weitere Untersuchungen oder

therapeutische Maßnahmen vornehmen und anschließend darüber Aufzeichnungen im Austauschtransfusions-Protokoll machen. Eine routinemäßige Protokollierung von Hautfarbe, Atemfrequenz, Atemtyp, Herzaktivität oder Pulsqualität während der Austauschtransfusion erfolgt nicht, wohl aber werden nach Beendigung der Austauschtransfusion eine Auskultation der Thoraxorgane und Beurteilung des Allgemeinzustandes vorgenommen und deren Ergebnis im AT-Protokoll schriftlich niedergelegt. An der Giesener Universitäts-Kinderklinik wird diese Form der Überwachung als ein Kompromis von praktikablen und wünschenswerten Kontrollmöglichkeiten für ausreichend gehalten. Bei der Vielzahl von Assistenten, die in den Jahren 1960-66 an unserer Klinik Austauschtransfusionen vorgenommen haben und deren sicher unterschiedliche Einstellung darüber, ob eine Störung der Herz-, Kreislauf-, Atem- und Cerebralfunktionen als Komplikationen im AT-Protokoll vermerkt werden mußte, ist es verständlich, daß die Zahl der in dieser Arbeit angegebenen Komplikationen keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben kann. Dieses Problem scheint auch in anderen Kliniken zu bestehen, da die Autoren, die über Probleme berichten, zwar Angaben über die Art beobachteter, nicht-letaler Komplikationen machen, nie jedoch etwas über deren Häufigkeit angeben. Dennoch haben unsere Zahlen auch ohne Anspruch auf Vollständigkeit für den Vergleich der beiden Kollektive von Austauschtransfusionen mit und ohne Verwendung von AB-Substanz ihren Wert, da wir voraussetzen können, daß in keinem der beiden Kollektive bewußt mehr oder weniger Aufzeichnungen über beobachtete Komplikationen gemacht wurden oder unterblieben.

Betrachten wir die Tabelle 11, so ergeben sich prozentual etwa gleiche Anteile von Komplikationen in beiden Kollektiven. Bei den 270 Austauschtransfusionen mit O-Plut und AB-Substanz lag der Anteil mit 15 Komplikationen (5,6%) nur ge-

ringfügig höher als bei den 564 Austauschtransfusionen mit einem Spenderblut ohne AB-Substanz, bei denen 24 Komplikationen (4%) verzeichnet wurden. Damit scheint eine relative Belastung des Kollektivs mit AB-Substanz zu bestehen, wenn man auch hier voraussetzt, daß die Austauschtransfusionen ohne AB-Substanz unter ungünstigeren Vorbedingungen begonnen wurden.

Doch im Gegensatz zu den Ergebnissen über die tödlichen Komplikationen, haben hier die äußeren Faktoren, wie Unreife und hohe Bilirubinwerte, auf die Zahl der nicht letalen Komplikationen offenbar weit weniger Einfluß als die Prozedur der Austauschtransfusion selbst. Wie nämlich Tabelle 14 zeigt, wurden von den 24 Komplikationen bei Austauschtransfusionen ohne AB-Substanz nur 3 bei Frühgeborenen (2,5% aller Frühgeborenen-Austauschtransfusionen), aber 21 bei Reifgeborenen (5% aller Austauschtransfusionen bei reifen Kindern) beobachtet, und nur 2 Komplikationen bei Hyperbilirubinämien über 20 mg% (0,8% aller AT über 20 mg%), aber 22 bei Werten unter 20 mg% (7% aller Austauschtransfusionen unter 20 mg%).

Einen entscheidenderen Einfluß auf den Verlauf der Austauschtransfusion hat offenbar das Lebensalter der Kinder, denn bei 10% aller am 1. Lebenstag vorgenommenen Austauschtransfusionen traten Komplikationen auf (15 bei 153), während sich bei allen an späteren Lebenstagen durchgeführten Austauschtransfusionen zusammen nur 2% (9 auf 411) Zwischenfälle ereigneten. Diese Beobachtung machte auch WALKER (1961). Er fand, daß Neugeborene in den ersten Lebensstunden sehr viel empfindlicher gegen die Belastung einer Austauschtransfusion sind als Kinder, die später als 9 Stunden nach der Geburt behandelt wurden und die dann die Austauschtransfusion besser tolerierten. Es kann schließlich bei den Gegenüberstellungen in den Tabellen 12 und 13 auch nicht unberücksichtigt bleiben, daß das Kollektiv ohne AB-Substanz durch die getrennte Betrachtung von tödlichen und nicht tödlichen Komplikationen bei

der Zahl der nicht tödlichen Komplikationen eine Entlastung erfährt, da von den 18 verstorbenen Kindern, bei denen bereits während der Austauschtransfusion Komplikationen auftraten, 17 ohne und nur 1 Kind mit O-Blut und AB-Substanz ausgetauscht worden waren. Zählt man in beiden Kollektiven diese Fälle zu den Komplikationen, dann ergeben sich bei den Austauschtransfusionen mit AB-Substanz 5% (14 Fälle) und bei den Austauschtransfusionen ohne AB-Substanz 7% (41 Fälle). Es konnten also bei den Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz nicht mehr Komplikationen beobachtet werden als bei den Austauschtransfusionen, bei denen ein Spenderblut ohne AB-Substanz verwendet worden war.

Ergeben sich nun etwa aus der Art der aufgetretenen Komplikationen bei den Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz Hinweise, die auf eine Unverträglichkeit gegen die AB-Substanz schließen lassen oder die als Folgen hämolytischer Transfusionsreaktionen angesehen werden müssen?

Zunächst zeigt die Tabelle 13, daß es sich bei den in den zwei Kollektiven angegebenen Komplikationen durchaus um solche handelt, die auch von anderen Autoren beobachtet wurden (KEUTH; SCHELLONG; STUR; FISCHER und SCHÄFER). Diese Zwischenfälle werden allgemein als Folge der Elektrolyt- und Säure-Basenverschiebungen durch das Konservenblut (Hyperkaliämie, Hypercitriämie, Hypocalcämie, metabolische Acidose) angesehen, z.T. werden auch durch physikalische Reize ausgelöste vegetative Reflexe (Einführung des Katheters, kaltes Konservenblut, Druck- und Volumenschwankung bei Blutein- und -ausfuhr) dafür verantwortlich gemacht (s. auch S.73).

Abgesehen von dem einen Fall, bei dem die Austauschtransfusion wegen des Auftretens eines urticariellen Exanthems abgebrochen werden mußte, wurden bei den Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz nur solche Zwischenfälle beobachtet, die auch bei den Austauschtransfusionen ohne AB-Substanz auftraten.

Eine Häufung irgendeiner bestimmten Komplikation konnte nicht festgestellt werden.

Der Zwischenfall mit dem urticariellen Exanthem stellte sich folgendermaßen dar: Bei dem Kind St. sollte wegen einer unklaren Hyperbilirubinämie (20 mg% am 6. Lebenstag, Blutgruppe der Mutter O Rh positiv, Blutgruppe des Kindes A Rh positiv, Direkter Coombstest negativ, Immun-Anti-A negativ) die Austauschtransfusion mit zwei O-Rh-positiven Spenderblutkonserven vorgenommen werden. Bei der Kreuzprobe zeigte sich eine Unverträglichkeit mit dem Spender II, weswegen die Austauschtransfusion nur mit dem verträglichen Spender I geplant war und auch begonnen wurde. Nach Austausch von 160 ml Blut trat bei dem Kind ein urticarielles Exanthem auf, welches schnell wieder abbläste, aber bei erneuter Zufuhr von 20 ml Spenderblut wieder aufflammte. Die Austauschtransfusion wurde deswegen abgebrochen, ohne daß irgendwelche Schocksymptome aufgetreten waren. Der weitere Verlauf war unauffällig. Eine erneute Austauschtransfusion war nicht notwendig, da weitere Kontrollen des Bilirubins Werte unterhalb der Toleranzgrenze ergaben. Eine Wiederholung der Kreuzprobe des Empfängers mit dem Spender I war wiederum verträglich. Die Ursache der Unverträglichkeitserscheinungen konnte somit nicht gefunden werden, ebenso wenig wie eine mögliche Auslösung durch die AB-Substanz nachgewiesen oder ausgeschlossen werden konnte.

Nach HÄSSIG und Mitarbeitern sollen "dann und wann bei Allergikern nach Gaben von AB-Substanz Urtikarien und Asthmaanfalle beobachtet werden". Möglicherweise hat es sich hierbei um eine solche Reaktion gehandelt.

Wegen dieses einen Falles einer Unverträglichkeitserscheinung bei Verwendung von O-Blut und AB-Substanz unter 265 auf diese Weise vorgenommenen Austauschtransfusionen (über 200 weitere wurden seit Anfang 1967 mit AB-Substanz ohne solch einen Zwischenfall durchgeführt) Bedenken vor der Verwendung der AB-Substanz zu haben, ist sicher nicht berechtigt.

Somit kann abschließend gesagt werden, daß bei den 265 Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz im Vergleich mit anderen Austauschtransfusionen weder zahlenmäßig gehäufte noch speziell geartete Komplikationen beobachtet wurden, die der Verwendung von O-Blut und AB-Substanz zur Last gelegt werden können.

4.44 Häufigkeit der Austauschtransfusionen

Würde man eine unzureichende Neutralisation der O-Spender-isoagglutinine durch die AB-Substanz voraussetzen, was sich allerdings durch die experimentellen Untersuchungen nicht nachweisen läßt, so müßten diese, neben den durch die AB-Substanz nicht zu beeinflussenden Lysinen und Immunagglutininen, nach der Austauschtransfusion zu einer weiteren Hämolyse zurückbleibender, kindlicher Erythrozyten und damit zu einer erneuten Hyperbilirubinämie oder stärker als üblichen posttransfusionellen Anämie führen. Für den Fall der erneuten Hyperbilirubinämie könnte man dann als deren Ausdruck einen höheren Anteil notwendiger Wiederholungs-Austauschtransfusionen erwarten als bei Verwendung eines Spenderblutes ohne AB-Substanz. Bei einem Vergleich der Austauschtransfusionen mit und ohne AB-Substanz ergibt sich jedoch, daß der Anteil der Kinder mit mehr als einer Austauschtransfusion in dem Kollektiv mit Einsatz von O-Blut und AB-Substanz nur 7% (18 Kinder) betrug, bei Verwendung eines anderen Spenderblutes aber 16% (80 Kinder). Wie Tabelle 15 zeigt, entfällt der Hauptteil der Wiederholungs-Austauschtransfusionen im letztgenannten Kollektiv auf die Fälle von Rh-Mhn. Hier ist offenbar das Zurückbleiben von freien Rh-Antikörpern und mit Rh-Antikörpern beladene Erythrozyten für die relativ hohe Zahl von Wiederholungs-Austauschtransfusionen verantwortlich zu machen. Doch selbst wenn man die Kinder mit einem Rh-mhn in beiden Kollektiven nicht berücksichtigt, liegt der Anteil der Kinder mit Wiederholungs-Austauschtransfusionen im

Kollektiv ohne AB-Substanz noch immer bei 15% (29 Kinder) gegenüber 7% (16 Kinder) bei Verwendung von O-Blut mit AB-Substanz. Erst bei isolierter Betrachtung der Kinder mit einer unklaren Hyperbilirubinämie ist bei scheinbar gleicher Ausgangssituation die Häufigkeit notwendiger Austauschtransfusionen in beiden Kollektiven etwa gleich - 5% Wiederholungsaustauschtransfusionen bei Verwendung von AB-Substanz (5 Fälle auf 102 Kinder) und 7% mit Wiederholungsaustauschtransfusionen bei Einsatz eines anderen Spenderblutes (7 Fälle auf 93 Kinder).

Für die Gegenüberstellung der Kinder mit einer unklaren Hyperbilirubinämie in beiden Kollektiven wurde deshalb die Bezeichnung "scheinbar gleiche Ausgangssituation" gebraucht, weil zwar bei allen diesen Kindern keine serologische Ursache der Hyperbilirubinämie gefunden werden konnte, sich aber im Kollektiv mit AB-Substanz, wie die folgenden Untersuchungen zeigen werden, vermutlich doch eine größere Zahl von unterschwelligen Fällen von ABO-Mhn verbirgt, welche die Ausgangssituation zum Nachteil dieses Kollektivs hätte verschlechtern sollen. Bei einer Gegenüberstellung der Kinder aus heterospezifischen O-A- bzw. O-B-Schwangerschaften innerhalb aller AT-Ursachen fällt nämlich der hohe Anteil von 52% solcher Konstellationen zwischen Mutter und Kind bei den Fällen von unklarer Hyperbilirubinämie auf (Abbildung 9). Bei der Bevölkerung des Einzugsgebietes unserer Klinik war aber nur ein Anteil von etwa 15% zu erwarten. FISCHER gibt für die Hamburger Bevölkerung einen Anteil von 14,6%, SPEISER für die Wiener Bevölkerung einen solchen von 14,4% an.

Alle diese möglichen Fälle eines unentdeckten ABO-Mhn entfallen auf das Kollektiv, welches mit O-Blut und AB-Substanz ausgetauscht wurde. Daß sich in dem Kollektiv ohne AB-Substanz kein größerer Anteil von unerfaßten Rh-Mhn Fällen verbergen kann, ergibt sich bei einer Gegenüberstellung der dd/D-Konstellationen, bei denen dieser Anteil mit 12% für die unklare Hyperbilirubinämie nur 2% über der zu erwartenden Normalverteilung von 10% liegt (SPEISER; WÖLLNER und PLÖCKTHUN; Abbildung 10),

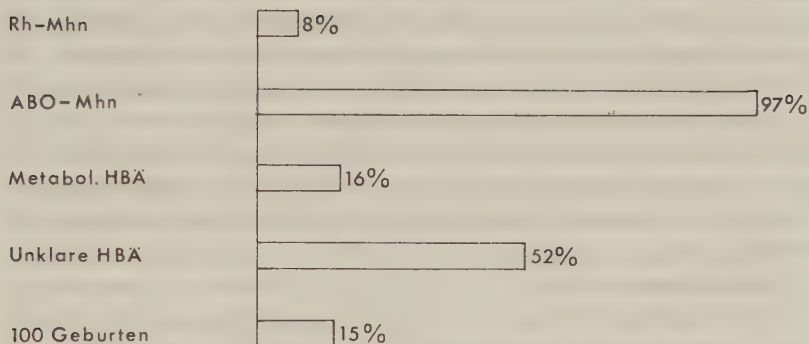


Abbildung 9: Prozentualer Anteil der O/A- und O/B-Konstellationen zwischen Mutter und Kind bei Neugeborenen mit Austauschtransfusionen wegen Rh-Mhn, ABO-Mhn, metabolischer Hyperbilirubinämie und unklarer Hyperbilirubinämie. Der untere Balken gibt den Anteil der zu erwartenden O/A- und O/B-Blutgruppenkonstellationen zwischen Mutter und Kind auf 100 Geburten an.

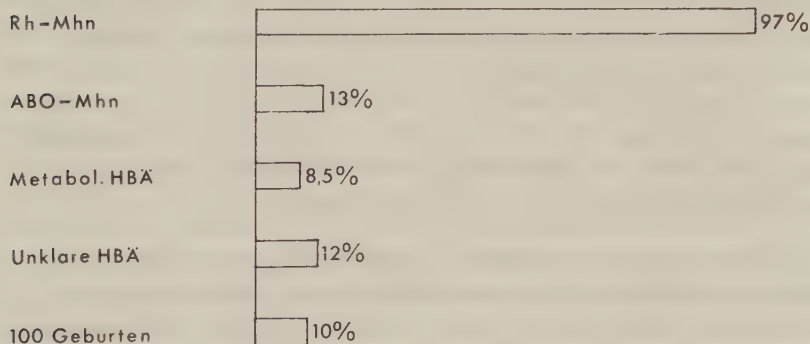


Abbildung 10: Prozentualer Anteil der d/D-Konstellationen zwischen Mutter und Kind bei Neugeborenen mit Austauschtransfusionen wegen Rh-Mhn, ABO-Mhn, metabolischer Hyperbilirubinämie und unklarer Hyperbilirubinämie. Der untere Balken gibt den Anteil der zu erwartenden d/D-Konstellationen zwischen Mutter und Kind auf 100 Geburten an.

Das Ergebnis dieser Gegenüberstellung unterstreicht die Berechtigung, bei Austauschtransfusionen wegen unklarer Hyperbilirubinämie mit ABO-Konstellation zwischen Mutter und Kind bezüglich der Auswahl des Spenderblutes wie bei einem ABO-Mhn zu verfahren; zum anderen macht es deutlich, daß bei den Kindern mit einer unklaren Hyperbilirubinämie, für welche bei einem nicht unbedeutenden Teil offenbar wohl doch eine antikörperbedingte Hämolyse die Ursache war und die als Austauschblut O-Blut mit AB-Substanz erhalten hatten, trotzdem der Anteil der Wiederholungs-Austauschtransfusionen immer noch niedriger lag als bei den Kindern mit einer unklaren Hyperbilirubinämie im Vergleichskollektiv ohne Verwendung von AB-Substanz.

Unter diesen Umständen wegen der Verwendung von O-Blut und AB-Substanz noch eine zusätzliche Hämolyse nach der Austauschtransfusion anzunehmen, erscheint abwegig.

Schlüsselt man nicht nach AT-Ursachen, sondern wie in den vorhergehenden Kapiteln nach Reifegrad der Kinder und Bilirubinwert vor der 1. Austauschtransfusion auf, so entsprechen sich in beiden Kollektiven nur die Anteile von Wiederholungs-Austauschtransfusionen bei den Frühgeborenen. Hierbei ist aber die Aussage der Zahl von 4 Kindern mit mehr als einer Austauschtransfusion bei insgesamt nur 26 Frühgeborenen wegen des "Fehlers der kleinen Zahl" nur mit Vorbehalt zu verwerten. In allen übrigen Untergruppen überwiegen auch hier die Wiederholungs-Austauschtransfusionen im Kollektiv ohne Verwendung von AB-Substanz.

Vergleicht man schließlich die gefundenen Werte mit denen anderer Autoren, so kann man feststellen, daß die Dauer der Austauschtransfusionszeit und das in dieser Zeit austauschbare Blutvolumen den entscheidendsten Einfluß auf die Zahl notwendiger Wiederholungs-Austauschtransfusionen hatten.

BOGGS und WESTPHAL, in deren Klinik 72% aller Austauschtransfusionen innerhalb einer Austauschtransfusionsdauer von 20-60 Minuten durchgeführt wurden, geben für 45% der von ihnen behandelten Kinder mehr als eine Austauschtransfusion an. Bei 3% der Kinder mußten sogar mehr als drei Austauschtransfusionen durchgeführt werden. Bei uns liegen die entsprechenden Zahlen für alle Kinder - ohne Rücksicht auf das verwendete Spenderblut - bei 15% (mehr als eine Austauschtransfusion) und 0,2% (mehr als 3 Austauschtransfusionen). BOGGS und WESTPHAL ermittelten diese Zahlen an 519 Kindern, bei denen in den Jahren 1953-58 875 Austauschtransfusionen vorgenommen wurden; sie verwendeten bei 80% der Kinder aber nur die 1,5 - 2,5fache Spenderblutmenge bezogen auf die Eigenblutmenge der Kinder, während an der Gießener Klinik in der Regel mit dem 3-fachen Blutvolumen der Kinder ausgetauscht wird.

Für die Hamburger Universitäts-Kinderklinik, in der AT-Volumen und AT-Dauer die gleichen sind wie bei uns, gibt FISCHER, der die Verwendung von AB-Substanz ablehnt, für den Zeitraum von 1958-63 Wiederholungs-Austauschtransfusionen beim Rh-Mhn mit 21%, beim ABO-Mhn mit 18% und bei der nicht antikörperbedingten Hyperbilirubinämie mit 12% an. Bei uns liegen die entsprechenden Anteile ohne Rücksicht auf das verwendete Spenderblut beim Rh-Mhn mit einem Wert von 19% niedriger, beim ABO-Mhn mit einem solchen von 7% deutlich niedriger als in der Hamburger Klinik und bei den Kindern mit nicht antikörperbedingter Hyperbilirubinämie (unklare, metabolische und sonstige Hyperbilirubinämien zusammen), die zu 58% auch mit O-Blut und AB-Substanz ausgetauscht wurden, mit dem Wert von 11% Wiederholungs-Austauschtransfusionen nahezu gleich.

Es kann also abschließend festgestellt werden, daß die Verwendung von O-Blut und AB-Substanz auf die Notwendigkeit von Wiederholungsaustauschtransfusionen keinen Einfluß hat,

da erstens bei Vergleichen des eigenen Materials, auch wenn man die Fälle von Rh-Mhn nicht mit berücksichtigt, Wiederholungs-Austauschtransfusionen bei Einsatz von O-Blut und AB-Substanz weniger häufig waren als bei Verwendung eines homologen Spenderblutes und daß zweitens bei Vergleichen mit anderen Autoren, die zwar die gleiche AT-Methode aber ein Spenderblut ohne AB-Substanz verwenden, bei gleichen Erkrankungsbildern (z.B. ABO-Mhn und nicht antikörperbedingte Hyperbilirubinämie) die Austauschtransfusions-Häufigkeit bei uns geringer war.

4.45 Anämie nach der Austauschtransfusion

Bei allen Neugeborenen entwickelt sich im Laufe der ersten Lebenswochen, verglichen mit den Werten bei der Geburt, eine relative Anämie. Umsomehr ist dies der Fall, wenn bei den Kindern aus irgendeinem Grund eine Hyperbilirubinämie, die ja auch Ausdruck einer verstärkten Hämolyse ist, besteht - und erst recht dann, wenn diese Hyperbilirubinämie eine Austauschtransfusion erforderlich macht.

Für diese stärkeren Anämien nach Austauschtransfusionen gibt es verschiedene Gründe. Zunächst hat das transfundierte ACD-Konservenblut in der Regel einen niedrigeren Hämatokrit als das Blut des Neugeborenen; es liegt daher der Hämatokrit des Kindes nach der Austauschtransfusion meist niedriger als vorher, sofern nicht schon vor der Austauschtransfusion eine stärkere Anämie mit Hämatokritwerten unter denen des AT-Blutes bestand. Weiterhin ist die Überlebenszeit transfundierter Erythrozyten kürzer als die der vom Organismus selbst produzierten Blutzellen. Durch das transfundierte Blut wird außerdem eine Depression auf das Knochenmark der Kinder ausgeübt, so daß der stattfindende Blutabbau nicht durch eine ent-

sprechende Regeneration ausgeglichen werden kann. Schließlich werden in allen Fällen antikörperbedingter Hyperbilirubinämie noch zurückbleibende und neugebildete Erythrozyten des Kindes durch die bei der Austauschtransfusion nicht vollständig entfernten Antikörper hämolysiert, wobei diese Antikörper auch schon gegen frühe Stufen der Erythropoesezellen im Knochenmark wirksam sein können. Somit konnte die Frage für diese Untersuchung nicht heißen: Entstand nach Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz bei den Kindern eine Anämie? Es galt vielmehr zu untersuchen, ob bei den Kindern, die bei der Austauschtransfusion O-Blut und AB-Substanz erhalten hatten, die Anämie sich stärker und schneller entwickelte als bei Kindern, für deren Austauschtransfusion ein Spenderblut ohne AB-Substanz verwendet worden war.

Geht man von der Hypothese aus, daß Lysine, Immunagglutinine und unzureichend neutralisierte Isoagglutinine des O-Blutes zu einer verstärkten Hämolyse und damit verstärkten Anämisierung führen, so hätte man bei einem Vergleich der beiden Kollektive höhere Werte von Hämoglobin, Erythrozyten und Hämatokrit bei den Kindern nach Austauschtransfusionen ohne AB-Substanz erwarten müssen. Schon bei oberflächlicher Betrachtung der Abbildungen 3 bis 5 fällt jedoch auf, daß 80% der errechneten Mittelwerte bei den Kindern nach Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz höher liegen als bei den Kindern ohne Einsatz von AB-Substanz. Es erübrigte sich daher, bei der einseitigen Fragestellung eine vorgesehene Signifikanzberechnung mit dem t-Test vorzunehmen.

Die beiden einzigen Mittelwerte im Kollektiv mit AB-Substanz (Hämoglobinwert und Erythrozytenzahl am 1. Tag nach der Austauschtransfusion), die unter denen des Kollektivs ohne AB-Substanz liegen, überschneiden sich im Bereich ihrer Standardabweichungen, so daß ohnehin ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Werten nicht berechnet werden kann. Diese beiden niedrigen Ausgangswerte lassen sich damit er-

klären, daß durch den Zusatz von 10 ml AB-Substanz zu 500 ml Spenderblut ein Verdünnungseffekt entstand. Da die Spenderblutmenge nach der Zugabe der AB-Substanz auf das Körpergewicht der Kinder bezogen errechnet wurde, wurde diesen Kindern im Mittel ein Blut mit einem niedrigeren Hämatokrit transfundiert als den Kindern, deren AT-Blut keine AB-Substanz zugesetzt worden war. Trotz der niedrigeren Ausgangswerte von Hämoglobin und Erythrozyten waren dann nach 5 Wochen die Mittelwerte in beiden Kollektiven gleich, so daß bei den Kindern, die bei der Austauschtransfusion AB-Substanz erhalten hatten, insgesamt ein geringerer Abfall von Hämoglobin und Erythrozyten resultierte (Tabelle 22). Damit kann eine zusätzliche Hämolyse durch Isoagglutinine, Immunagglutinine und Lysine ausgeschlossen werden.

Es ist allerdings der Einwand berechtigt, daß für die offenbar stärkere Hämolyse im Kollektiv ohne AB-Substanz die große Zahl der Kinder mit einem Rh-Mhn verantwortlich sein kann, bei denen zurückgebliebene Antikörper zu einer verstärkten Nachanämisierung führten. Aus diesem Grunde wurden die gleichen Untersuchungen noch einmal gesondert nur bei den Kindern nach Austauschtransfusionen wegen einer unklaren Hyperbilirubinämie vorgenommen, bei welchen Antikörper nicht nachgewiesen werden konnten und bei denen somit das Moment einer immunologisch bedingten Hämolyse nach der Austauschtransfusion ausschied. Damit bestand in beiden Kollektiven die gleiche Ausgangssituation, wenn nicht sogar eine ungünstigere für das Kollektiv mit AB-Substanz, wenn man die Überlegungen im Kapitel über die Wiederholungsaustauschtransfusion berücksichtigt (s.S. 86-88).

Doch auch bei den Kindern mit einer unklaren Hyperbilirubinämie fanden sich von 18 errechneten Mittelwerten des Hämoglobins, der Erythrozyten und des Hämatokrits im Kollektiv mit AB-Substanz 12 Werte über, 5 gleich und nur 3 unter denen des Vergleichskollektivs (s.Tab.23-25 und Abb.6-8).

Daneben wird aus den Abb.6-8 auch deutlich, daß die "roten Blutwerte" bei den Kindern ohne AB-Substanz nicht nur über-

wiegend unter denen der Kinder mit AB-Substanz lagen, sondern daß auch der Abfall der Hämoglobin-, Erythrozyten- und Hämatokritkurven nach Austauschtransfusionen ohne AB-Substanz steiler verlief, d.h., daß bei diesen Kindern täglich ein größerer Anteil von Erythrozyten durch Abbau verloren ging als bei den Kindern mit AB-Substanz (Abb.26). Daraus läßt sich zwar für den Zeitraum von drei Wochen nach der Austauschtransfusion noch keine eindeutig stärkere Hämolyse bei den Kindern ohne AB-Substanz ableiten, doch zeigt diese Tendenz, daß bei den Kindern, die mit O-Blut und AB-Substanz behandelt wurden, nach 5-6 Wochen, zu dem Zeitpunkt, in dem die posttransfusionelle Anämie im allgemeinen ihren Tiefpunkt erreicht (EWERBECK, DAMEROW, ROBERTSON), die Werte für Hämoglobin, Erythrozyten und Hämatokrit keinesfalls unter denen der Kinder ohne AB-Substanz liegen.

Ein Vergleich der errechneten Werte mit denen anderer Autoren ist nur bedingt möglich, da keine Arbeiten vorliegen, die sich speziell mit dem Grad der Spätanämie nach Austauschtransfusionen wegen eines ABO-Mhn oder einer nicht immunologisch bedingten Hyperbilirubinämie befassen, und auch keine Arbeiten, die fortlaufende Blutbildwerte für die ersten drei Wochen nach der Austauschtransfusion angeben. Sieht man aber von einer Aufschlüsselung nach Art des verwendeten Spenderblutes und der vorliegenden Erkrankung ab, so stimmen unsere Werte für das Hämoglobin mit denen von WIENER und WEXLER (1950) überein, die am ersten Tag nach der Austauschtransfusion im Durchschnitt ein Hämoglobin von 16 g% und nach 4-5 Wochen ein solches von 8 g% fanden. Bei der von ihnen bis zur 5. Woche beobachteten linear abfallenden Hämoglobinkurve entsprach dies einem täglichen Verlust an rotem Blutfarbstoff von 0,23 - 0,28 g%, je nach dem, ob man den Wert von 8 g% auf den letzten Tag der 5. oder der 4. Woche bezieht. Bei uns betrug der tägliche Abfall des Hämoglobins nach Austauschtransfusion mit AB-Substanz bei Kindern mit unklarer

Hyperbilirubinämie 0,25 g% und bei Kindern aller Austausch-indikationen zusammen 0,26 g%. Nach Austauschtransfusionen ohne AB-Substanz fiel der Hämoglobinwert bis zum Ende der dritten Woche bei Kindern mit unklarer Hyperbilirubinämie täglich um 0,28 g%, bei den Kindern aller Austauschindika-tionen zusammen um 0,27 g% (Tab. 22 und 26).

LEVINE und Mitarbeiter fanden bei Kindern nach Austausch-transfusionen wegen eines Rh-Mhn am 1. Tag im Durchschnitt ein Hämoglobin von 15 g%, wovon 15 g% Spenderhämoglobin wa-ren. Der von ihnen beobachtete tägliche Abfall des Spender-hämoglobins betrug annähernd 0,2 g%. KLEWINT gibt bei einer Untersuchung von 10 Kindern 5 Wochen nach der Austauschtrans-fusion einen Hämoglobinmittelwert von $76,5 \pm 17,2$ rel.% an, was einem absoluten Wert von $12,2 \pm 2,75$ g% entspricht. Aus unseren Ergebnissen errechnet sich für 76 Kinder 5 Wochen nach der Austauschtransfusion bei Verwendung von Spenderblut mit und ohne Zusatz von AB-Substanz der mittlere Hämoglobin-wert mit 11,5 g% (Tab. 19).

Damit liegt die hier beobachtete Anämie nach Austauschtrans-fusionen im Rahmen der auch von anderen Autoren gefundenen Werte, und es ergibt sich kein Hinweis auf eine zusätzliche Hämolyse durch die Verwendung von O-Blut mit AB-Substanz.

5. SCHLUSSE-ERWÄGUNG

In den Ausführungen über die serologischen und immunologischen Eigenschaften der AB-Substanz sind die theoretisch denkbaren Gefahren, die durch die Verwendung von O-Blut mit Zusatz dieser Substanz bei der Austauschtransfusion des Neugeborenen drohen können, dargelegt worden; in den anschließenden experimentellen und statistischen Untersuchungsteilen der Arbeit wurden die deswegen von manchen Autoren befürchteten Nebenwirkungen und Gefahren der Substanz auf ihre Stichhaltigkeit überprüft.

Zunächst konnten die serologischen Nachuntersuchungen von 40 Kindern, die als Neugeborene AB-Substanz erhalten hatten, zeigen, daß die von manchen Autoren befürchtete Immunisierung der Kinder durch diese Substanz nicht nachzuweisen ist und somit Spätfolgen im Sinne von anaphylaktischen oder allergischen Reaktionen bei Wiederverwendung von AB-Substanz oder Gabe von AB-Substanz-haltigen Impfstoffen nicht befürchtet zu werden brauchen.

Ausgeschlossen wurden neben der Bildung von unspezifischen irregulären Antikörpern vor allem Antikörper vom Typ eines Immun-Anti-A bei Kindern der Blutgruppe B und eines Immun-Anti-B bei Kindern der Blutgruppe A. Die Suche nach solchen Antikörpern hätte sich erübrigt, wenn von den Herstellern der AB-Substanz auch für Transfusionszwecke (vgl. S.11) isolierte A- und B-Substanzen zur Verfügung gestellt werden könnten. Es wäre dann möglich, dem O-Blut im Falle der Verwendung bei einem Kind mit der Blutgruppe A eine A-Substanz zur Neutralisation der Isoagglutinine Anti-A und bei einem B-Kind eine B-Substanz zur Neutralisation der Isoagglutinine Anti-B zuzufügen. Auf diese Weise bräuchte man von vornherein keine Bildung von Immunantikörpern durch die jeweils überflüssige Zugabe des einen Anteils der Substanz zu befürchten.

Es ist deshalb für die Zukunft wünschenswert, reine A- und B-Substanzen zur Verfügung zu haben, was technisch möglich sein sollte, da die Isolierung der Substanzen aus der Magenschleimhaut der Spendertiere ebenfalls getrennt erfolgt (KABAT).

Solche Substanzen sollten dann in allen Austauschzentren eingesetzt werden können, die nicht in ausreichender Menge mit O_u -Blut für die heterologe Transfusion beliefert werden können. Auf den Zusatz von AB-Substanz ganz zu verzichten, wie dies von den Autoren gefordert wird, die eine Neutralisation der Isoagglutinine des O-Blutes nicht nur für gefährlich, sondern ganz und gar für überflüssig halten (FISCHER, SPIELMANN), ist nicht gerechtfertigt, solange für die Bezeichnung einer O-Spenderkonserve als O_u -Blut niedrige Isoagglutintiter gefordert werden, die beim Anti-A nicht höher als 1:8 und beim Anti-B nicht höher als 1:16 sein dürfen. Daß O-Blut-Spender diesen Anforderungen nur in den wenigsten Fällen genügen, zeigen unsere serologischen Untersuchungen von 30 Spendern. Die Tatsache, daß erst nach Zusatz der AB-Substanz die obengenannte Bedingung von allen untersuchten O-Spendern erfüllt wurde, berechtigt, allen bezüglich ihrer Isoagglutinine nicht austitrierten O-Blutkonserven die AB-Substanz zuzusetzen und sie selbst dann für die heterologe Austauschtransfusion zu verwenden, wenn zuvor das Vorhandensein von Immunagglutininen und Lysinen nicht ausgeschlossen werden konnte. Die Bedeutung der Immunagglutinine und Lysine des O-Blutes für Komplikationen bei oder nach Austauschtransfusionen wird offenbar überschätzt. Die Ergebnisse der katamnestischen Untersuchungen von 246 Kindern, bei denen 255 Austauschtransfusionen mit O-Blut unter Zusatz von AB-Substanz durchgeführt wurden, ergaben keinen Hinweis auf hämolytische Transfusionsreaktionen, obwohl die Mehrzahl der verwendeten O-Blutkonserven in der Blutbank nicht auf Immun-Anti A oder -Anti B und Lysine untersucht worden war. Bei diesen Kindern wurden im Vergleich

mit solchen, die zur Austauschtransfusion ein Spenderblut ohne AB-Substanz erhalten hatten, bezüglich Todesfällen, nicht tödlicher Komplikationen, Wiederholungs-Austauschtransfusionen und Spätanämisierung keineswegs ungünstigere Ergebnisse beobachtet, so daß auch die während oder nach der Austauschtransfusion befürchteten Gefahren für das Neugeborene nicht bestehen.

Nicht untersucht wurde von uns der Vorwurf, die AB-Substanz immunisiere das Neugeborene gegen das Eiweiß der Tiere, aus deren Magenmucin die Substanz gewonnen wird, so daß es bei späteren Gaben von Seren oder Impfstoffen, die Pferde- oder Schweineprotein enthalten, zu anaphylaktischen Reaktionen kommen könnte.

Diese Behauptung entbehrt unserer Meinung nach ihrer Grundlage, da die AB-Substanz im Tierversuch auf Anaphylaxiefreiheit geprüft wird und deshalb nicht einzusehen ist, warum der menschliche Organismus davon abweichend reagieren sollte. Daß er offensichtlich nicht mit anaphylaktischen Reaktionen antwortet, beweisen die vielen Kinder unserer und anderer Kliniken, bei denen Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz durchgeführt wurden und bei denen bisher keine Beobachtungen immunologischer Reaktionen nach Gaben pferde- und schweineeiweißhaltiger Impfstoffe oder Seren vorliegen, die auf die frühere Zufuhr von AB-Substanz zurückgeführt werden müssen.

Als Ergebnis ist somit die Aussage erlaubt, daß die Verwendung von O-Blut und AB-Substanz bei der Austauschtransfusion des Neugeborenen keinerlei Nebenwirkungen zeigt, die die Kinder sofort oder im späteren Leben gefährden können.

Wir können daher die Verwendung von O-Blut und AB-Substanz an den Kliniken empfehlen, die ohne eigene leistungsfähige Blutbank am Ort auf ein Blutdepot angewiesen sind und denen die rechtzeitige Beschaffung von A₁-, O_u- oder AB-Blut nicht immer möglich ist.

O-Blut ist auch an kleineren Blutdepots meist in ausreichender Menge vorhanden und kann nach Zugabe von AB-Substanz als Spenderblut für notwendige Austauschtransfusionen infolge eines ABO-Mhn oder auch bei allen Reif- und Frühgeborenen mit einer nicht nachweisbar serologisch bedingten Hyperbilirubinämie bei gegebener ABO- oder unbekannter Blutgruppenkonstellation zwischen Mutter und Kind eingesetzt werden.

Gerade in Frühgeborenenzentren, in welche die Kinder primär wegen ihrer Unreife zur Aufzucht eingeliefert werden, entsteht häufig dann ein Problem, wenn Kinder der Blutgruppen A und B nach ein paar Tagen eine zur Austauschtransfusion zwingende Hyperbilirubinämie entwickeln und wenn dann die Blutgruppe der Mutter unbekannt ist. Hätte in einem solchen Fall die Mutter die Blutgruppe O und würde man in Unkenntnis dessen bei dem Frühgeborenen für die Austauschtransfusion ein homologes Erwachsenenblut der Blutgruppe A oder B verwenden, dann könnte es nach der Austauschtransfusion beim Kind durch vorhandene und zuvor nicht erkannte Immun-Antikörper Anti-A oder Anti-B zu einer verstärkten Hämolyse der Erwachsenenerythrozyten A oder B kommen; eine Hämolyse die zuvor noch nicht in Gang kommen konnte, da die A- oder B-Rezeptoreigenschaften der Frühgeborenerythrozyten noch zu schwach ausgeprägt waren, um von den mütterlichen Antikörpern besetzt werden zu können (SCHELLONG).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Beim Morbus haemolyticus neonatorum und der nicht immunologisch bedingten Hyperbilirubinämie des Neugeborenen wird, wenn zwischen Mutter und Kind innerhalb des ABO-Blutgruppensystems eine Inkompatibilität besteht, in zahlreichen Austauschzentren und auch in der Gießener Kinderklinik als Spenderblut für die Austauschtransfusion O-Blut mit Zusatz von AB-Substanz verwendet.

Die AB-Substanz, die aus der Magenschleimhaut von Pferden und Schweinen gewonnen wird, vermag die Isoagglutinine des O-Blutes zu neutralisieren und es so für die ABO-ungleiche Transfusion brauchbar zu machen. Die Immunagglutinine und Lysine des O-Blutes, denen beim Auftreten von hämolytischen Reaktionen nach ABO-ungleicher Transfusion größere Bedeutung zukommt, werden durch die Substanz nicht beeinflusst. Aus diesem Grund halten manche Autoren die Zugabe von AB-Substanz zum O-Blut für überflüssig und, falls das Blut Immunagglutinine und Lysine enthält, für gefährlich, da man sich in einer scheinbaren Sicherheit durch die Zugabe der Substanz glaubt.

Andere Autoren warnen vor der Verwendung bei Neugeborenen, da sie wegen des Antigencharakters der AB-Substanz allergische Sofortreaktionen oder Spätimmunisierungen der Kinder befürchten.

Bei den Vorteilen, die die AB-Substanz bietet, wurden wegen dieser Einwände gegen die AB-Substanz in der vorliegenden Arbeit serologische und statistische Untersuchungen vorgenommen, deren Ergebnisse die Meinungen anderer Autoren widerlegen konnten.

Zunächst konnte bei der serologischen Nachuntersuchung von 40 Kindern im Alter zwischen ein bis vier Jahren, die als Neugeborene bei einer Austauschtransfusion O-Blut mit AB-

Substanz erhalten hatten, eine Immunisierung durch die AB-Substanz nicht festgestellt werden. Dabei wurden mit üblichen Objektträger- und Röhrchen-Testen sowie dem Direkten Coombstest nicht näher zu definierende irreguläre Antikörper und mit dem Neutralisationstest Antikörper vom Typ eines Immun-Anti-A und eines Immun-Anti-B ausgeschlossen.

In einer weiteren serologischen Untersuchung konnte gezeigt werden, daß das Blut von 50 willkürlich ausgesuchten O-Blutspendern in keinem einzigen Fall den Forderungen entsprach, die bezüglich des Isoagglutiningehaltes an ein O-Blut gestellt werden, wenn es gefahrlos für die heterologe Transfusion verwendet werden soll. Durch die Zugabe von AB-Substanz wurden die Isoagglutinititer aller 50 O-Spender soweit gesenkt, daß ihr Blut jetzt diese Forderungen erfüllte. Die Verwendung von AB-Substanz kann somit nicht als überflüssig angesehen werden.

Zur Entkräftung der weiteren Vorwürfe wurden statistisch-katamnestische Untersuchungen am Krankengut der Gießener Kinderklinik vorgenommen, bei denen besonders im Hinblick auf hämolytische Transfusionsreaktionen der Verlauf der Austauschtransfusion und der anschließenden stationären Beobachtungszeit von 246 Kindern, die O-Blut mit AB-Substanz erhalten hatten, verglichen wurde mit denen von 490 Kindern, bei denen ein Spenderblut ohne AB-Substanz verwendet worden war. Die Ergebnisse zeigen bei den Kindern mit AB-Substanz geringere Zahlen von Todesfällen und Wiederholungs-Austauschtransfusionen als bei der Vergleichsgruppe und keine Unterschiede zwischen beiden Kollektiven in der Art und Zahl der nicht tödlichen Komplikationen und dem Grad der posttransfusionellen Anämie.

Während der 265 Austauschtransfusionen mit O-Blut und AB-Substanz in den Jahren 1960-66 wurde nur in einem einzigen Fall eine allergische Sofortreaktion mit Ausbildung eines flüchtigen Exanthems beobachtet, bei welchem ein ursächli-

cher Zusammenhang mit der Verwendung der AB-Substanz zwar zu diskutieren jedoch nicht zu beweisen war. Der Meinung verschiedener Autoren, daß die AB-Substanz die Kinder gegen das Eiweiß der Tiere immunisiere, aus deren Magenschleimhaut die Substanz gewonnen wird, wird nicht beigepflichtet, da die Substanz vom Hersteller im Tierversuch auf Anaphylaxiefreiheit nach Reinjektion geprüft wird.

Damit kann in der Gesamtbeurteilung die Verwendung von O-Blut und AB-Substanz bei der Austauschtransfusion des Neugeborenen als ungefährlich bezeichnet und für die Fälle von ABO-Mhn sowie die Austauschtransfusionen wegen einer nicht nachweisbar serologisch bedingten Hyperbilirubinämie Reif- und Frühgeborener mit einer ABO-Konstellation zwischen Mutter und Kind empfohlen werden.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ALLEN, F.H. and DIAMOND, L.K.:
Erythroblastosis fetalis.
Little, Boston 1957
- 2) BOGGS, T.R. and WESTPHAL, M.C.:
Mortality of exchange transfusion.
Pediatrics 26:745 (1960)
- 3) BOORMAN, K.E. und DODD, B.E.:
Blutgruppen-Serologie. Übersetzung von Ruth Wulkow.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1964
- 4) BROWN, A.K., ZUELZER, W.W. and ROBINSON, A.R.:
Studies in Hyperbilirubinemia II.
Amer. J. Dis. Child. 93:274 (1957)
- 5) CZERMAK, H. und HANSLUWKA, H.:
Statistische Grundlagen der Pädiatrie, 6. Säuglings-
sterblichkeit nach Todesursachen.
pädiat.prax. 6:177 (1967)
- 6) DAMEROW, R.:
Morbus haemolyticus neonatorum infolge ABO-Inkompati-
bilität und seltene foetogene Sensibilisierungen.
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N.F. 19:132 (1963)
- 7) DIAMOND, L.K.:
Replacement transfusion as a treatment for erythro-
blastosis fetalis.
Pediatrics 2:520 (1948)

- 8) DORTMANN, A., KÜSTER, F. und STAPPER, H.:
Zur abwartenden Haltung bei der Behandlung von Neugeborenen mit Rh-Erythroblastose.
Arch.Kinderheilk. 175:236 (1967)
- 9) DOST, F.H. und RIND, H.:
Die Lymphocyten-Glänzkörper als hämatologische Neuigkeit beim Morbus haemolyticus neonatorum.
Dtsch.med.Wschr. 81:333 (1952)
- 10) EHRLICH, A. und LUKK, G.:
Hyperbilirubinemia due to exchange transfusion in the newborn.
J. Amer.med.Ass. 183:523 (1963)
- 11) ERVIN, D.M. and YOUNG, L.E.:
Dangerous Universal Donors I.
Blood 5:61 (1950)
- 12) ERVIN, D.M., CHRISTIAN, R.M. and YOUNG, L.E.:
Dangerous Universal Donors II.
Blood 5:553 (1950)
- 13) EVERBECK, H.:
Pädiatrische Probleme. In: Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd.II von KÄSER, O., FRIEDBERG, V., OBER, K.G., THOMSEN, K. und ZANDER, J.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967
- 14) FISCHER, K.:
Morbus haemolyticus neonatorum im ABO-System.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961
- 15) FISCHER, K.:
Grundlagen und Organisation des Blutaustausches in einer Klinik.
Mschr. Kinderheilk. 111:201 (1963)

- 16) FISCHER, K.:
Die Praxis der Austauschtransfusion.
Bibl.haemat. Vol. 20:272 (1965)
- 17) FISCHER, K. und SCHÄFER, K.H.:
Indikation, Technik und Gefahren der Blutaustausch-
transfusion beim Neugeborenen.
Dtsch.med.Wschr. 86:1702 (1961)
- 18) FISCHER, K. und WITTE, A.:
Erfahrungen mit der Blutaustauschtransfusion Neuge-
borener bei Verwendung von Heparinblut.
Mschr.Kinderheilk. 108:409 (1960)
- 19) GMYREK, D., WOHLGEMUTH, B. und WEILAND, R.:
Bioptische und klinische Untersuchungen zum Leber-
schaden bei Rh-Inkompatibilität.
Z. Kinderheilk. 103:507 (1968)
- 20) HÄSSIG, A., MONTANDON, R. und PLÜSS, H.R.:
Über Iso- und Heteroimmunisierungen im ABO-Blutgrup-
pensystem im Hinblick auf die Frage des gefährlichen
O-Spenders.
Klin.Wschr. 33:259 (1955)
- 21) HEMPEL, H.-C. und BREIDENBACH, H.:
10 Jahre Blutaustausch beim M.h.n. und Hyperbilirubin-
ämie.
Kinderärztl.Praxis 26:527 (1958)
- 22) HINTZE, A.:
Über den Nabelvenendruck beim Neugeborenen während
der Austauschtransfusion.
Z.Kreisla.-Forsch. 52:209 (1963)

- 23) HITZIG, J.H.:
Die physiologische Entwicklung der "Immunglobuline"
(Gamma- und Beta₂-Globuline).
Helv.paediat.Acta 12:796 (1957)
- 24) JENDRASSIK, L. und CLEGHORN, R.A.:
Photometrische Bilirubinbestimmung.
Biochem. Zschr. 289:1 (1956)
- 25) KABAT, E.A.:
Blood Group Substances. Their chemistry and immuno-
chemistry.
Academic press inc., Publishers, New York 1956
- 26) KEUTH, U.:
Über Zwischenfälle während der Austauschtransfusion
bei Neu- und Frühgeborenen.
Z. Kinderheilk. 81:68 (1958)
- 27) KLEINT, W.:
Untersuchungen über den Bilirubinwechsel bei der
Austauschtransfusionsbehandlung des Icterus gravis
neonatorum. V. Mitteilung.
Z. Kinderheilk. 87:716 (1963)
- 28) LANDSTEINER, K. and WIEENER, A.S.:
An agglutinable factor in human blood recognizable
by immune sera for rhesus blood.
Proc.Soc.Exp.Biol.and Med. 43:223 (1940)
- 29) LEVINE, P. and STEETSON, R.E.:
An unusual case of intragroup agglutination.
J.Amer.med.Ass. 113:126 (1939)
- 30) LEVINE, P., VOGEL, P. and ROSENFELD, R.E.:
Hemolytic disease of the newborn.
Adv.Pediatr. 6:97 (1953)

- 31) LEVINE, P., BURNHAM, L., KATZIN, E.M. and VOGEL, P.:
The role of isoimmunization in the pathogenesis
of erythroblastosis fetalis.
Amer.J.Obstet.Gynec. 42:925 (1941)
- 32) LÜDERS, D.:
Kombinierte Rh- und ABO-Erythroblastose des Neu-
geborenen.
Mschr.Kinderheilk. 112:407 (1964)
- 33) MERCK, SHARP & DOHME, Division of Merck & Co., Inc.
West Point, Pa. Blood Group Specific Substances A and B
(Packungsprospekt)
- 34) MOLLISON, P.L. and CUTBUSH, M.:
A method of measuring the severity of a series of
cases of hemolytic disease of the newborn.
Blood 6:777 (1951)
- 35) MURALT, G. de: La maturation de l'immunité humoral
chez l'homme.
Helv.med.acta 29, Suppl. 42:7 (1962)
- 36) OEHME, J.:
Immunologische Reifungsprobleme.
Mschr.Kinderheilk. 112:97 (1964)
- 37) PFEFFER, W., NADAS, A. and KEVY, S.: In: Clinical
Pathological Conference.
J. Pediat. 65:940 (1964)
- 38) PINKUS, L.R.:
Transfusions in newborn infants through abdominal
wall segment of umbilical vein.
J.Pediat. 33:418 (1948)

39) POLÁČEK, K.:

Prognostický význam dynamiky hladiny bilirubinu
u hemolytické nemoci novorozence.

Čs.Pediat. 16:193 (1961)

40) POLÁČEK, K.:

Die frühzeitige Indikationsstellung zur Austausch-
transfusion bei hämolytischen Neugeborenenenerkran-
kungen.

M Schr.Kinderheilk. 111:6 (1963)

41) POLÁČEK, K.:

Unser Verfahren bei der Indikationsstellung zur
Austauschtransfusion.

Pädiatr. u. Pädol. 1:313 (1965)

42) PROKOP, O. und UHLENBRUCK, G.:

Lehrbuch der menschlichen Blut- und Serumgruppen.

VEB Thieme, Leipzig 1966

43) RAWSON, A.J. and ABELSON, N.M.:

Studies of blood group antibodies.

J.Immunol. 85:640 (1960)

44) REISSGL, H.:

Beitrag zur Frage des gefährlichen O-Spenders.

Proc.7th Congr.europ.Soc.Haemat., London 1959;

part II, 1242 (1960)

45) ROBERTSON, S.E.J.:

A study of the anaemia following exchange trans-
fusion in haemolytic disease of the newborn.

Med.J.Austral. 1950,II:250

46) SCHELLONG, G.:

Ikterus neonatorum - Untersuchungen über die
physiologische Bilirubinämie des Neugeborenen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962

47) SCHELLONG, G.:

Über den Einfluß mütterlicher Antikörper des ABO-
Systems auf Reticulocytenzahl und Serumbilirubin
bei Frühgeborenen.
Z. Kinderheilk. 90:154 (1964)

48) SCHELLONG, G.:

Gefahren der Austauschtransfusion.
Pädiatr. u. Pädol. 1:317 (1965)

49) SCHMORL, G.:

Zur Kenntnis des Ikterus neonatorum, insbesondere
der dabei auftretenden Gehirnveränderungen.
Verh.dtsch.path.Ges. 15:109 (1904)

50) SCHNEEWEIS, B.:

Die heutige Auffassung über die Immunglobuline in
pädiatrischer Sicht.
Z.Kinderheilk. 99:246 (1967)

51) SCHTENZER, A.W.:

Neuzeitliche Sicherungen bei Bluttransfusionen.
Wegbr.inn.Med.Kinderheilk. N.F. 5:360 (1954)

52) SPEISER, P.:

Welche Antigene führen zum Morbus haemolyticus
neonatorum?
Pädiatr.u.Pädol. 1:302 (1965)

- 53) SPIELMANN, W.: Diskussionsbeitrag in einem Colloquium
über: Organisation bei der Ausführung der Kreuzprobe
und Ausgabe der Blutkonserven. Bericht der 10. Tagung
der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion
in Bad Homburg.
Bibl.haemat.Fasc. 16:573 (1962)
- 54) STUR, O.:
Indikation und Technik der Austauschtransfusion -
Ergebnisse einer internationalen Rundfrage - .
Pädiatr. u. Pädol. 1:267 (1965)
- 55) STUR, O.:
Biochemische Veränderungen bei Austauschtransfusionen
mit Zitratblut unter besonderer Berücksichtigung des
Säure-Basengleichgewichtes.
Pädiatr.u.Pädol. 1:363 (1965)
- 56) VAN PRAAGH, R.:
Causes of death in infants with haemolytic disease
of the newborn (erythroblastosis fetalis).
Pediatrics 28:223 (1961)
- 57) WALKER, W.:
"Early" exchange transfusion.
Brit.med.J. 2:1513 (1961)
- 58) WALTERSTEIN, H.:
Treatment of severe erythroblastosis by simultaneous
removal and replacement of the blood of the newborn
infant.
Science 103:583 (1946)

- 59) WIENER, A.S. and WEXLER, I.B.:
The use of heparin when performing exchange blood
transfusions in newborn infants.
J.Lab.clin.Med. 31:1016 (1946)
- 60) WIENER, A.S. und WEXLER, I.B.:
Erythroblastosis foetalis und Blutaustausch.
Übersetzung von A. Grumbach.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1950
- 61) WITEBSKY, E., KLENDSHOJ, N.C. and SWANSON, P.:
Preparation and transfusion of safe universal blood.
J.Amer.med.Ass. 116:2654 (1941)
- 62) WITEBSKY, E.:
Isolation and purification of blood group A and B
substances: Their use in conditioning universal
donor blood, in neutralizing anti-Rh sera, and in
production of potent grouping sera.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 46:887 (1946)
- 63) WITH, T.K.:
Bestimmungen von Bilirubin in kleinen Blutmengen
(Cutanblut).
Zschr.physiol.Chem. 278:120 (1943)
- 64) WÖLLNER, D. und PLÜCKTHUN, H.:
Klinische und serologische Untersuchungen zur hämo-
lytischen Neugeborenenenerkrankung infolge ABO-Inkom-
patibilität.
Z.Kinderheilk. 81:609 (1958)

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Rind, der mich zu dieser Arbeit anregte und mich bei deren Ausarbeitung unterstützte. Ferner danke ich den Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Statistik und Dokumentation, Frau Kirchner, Frau Weber und Herrn Kielas, die mir bei der Zusammenstellung und Auswertung der statistischen Ergebnisse halfen.

Die in der Arbeit erwähnten pathologisch-anatomischen Obduktionsbefunde stützen sich auf die Sektionsergebnisse des Pathologischen Institutes der Gießener Universität (Lehrstuhl I). Ich danke Herrn Prof. Dr. med. J. Kracht, dem Direktor dieses Institutes, für sein Einverständnis, diese Befunde verwenden zu dürfen.

Lebenslauf

Am 22.6.1938 wurde ich, Hans-Georg Kriebel, als zweites Kind des Dipl.-Ing. Georg Kriebel und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Horter, in Dessau geboren.

Mein Vater starb 1947 in einem russischen Gefangenenlager. Nach der Übersiedlung von Jeßnitz-Bobbau in Anhalt im Herbst 1949 wohnte meine Familie in Gießen. Meine Mutter starb 1966. Seit 1965 bin ich mit Antje Friedrich verheiratet. 1967 wurde meine Tochter Susanne geboren.

Die Schulzeit begann ich im Herbst 1944 in Jeßnitz-Bobbau. Nachdem ich dort bis Herbst 1949 die Grundschule besucht hatte, legte ich nach 8-jähriger Gymnasialzeit im Februar 1958 am Landgraf-Ludwigs-Gymnasium in Gießen die Reifeprüfung ab.

Da ich zunächst beabsichtigte, Pharmazie zu studieren, schloß sich nach dem Abitur ein einjähriges Apothekerpraktikum in Wetzlar an. Nach dem Wechsel zur Medizin studierte ich dann vom Sommersemester 1959 bis zum Wintersemester 1964/65 in Gießen und Innsbruck und bestand im Juli 1965 in Gießen die ärztliche Prüfung. Während meiner Medizinalassistentenzeit vom September 1965 bis Oktober 1967 arbeitete ich ausschließlich in den Gießener Universitätskliniken, und zwar in der Kinderklinik, der Medizinischen Klinik, der Chirurgischen Klinik und der Frauenklinik. Nach der Approbation im Oktober 1967 befinde ich mich seit dem 1. November 1967 als Assistenzarzt zur Facharztausbildung an der Universitäts-Kinderklinik Gießen.

FOTO-DRUCK LENZ · 63 Gießen · Riegelpfad 32/Ecke Ludwigstraße
Telefon 0641-77449